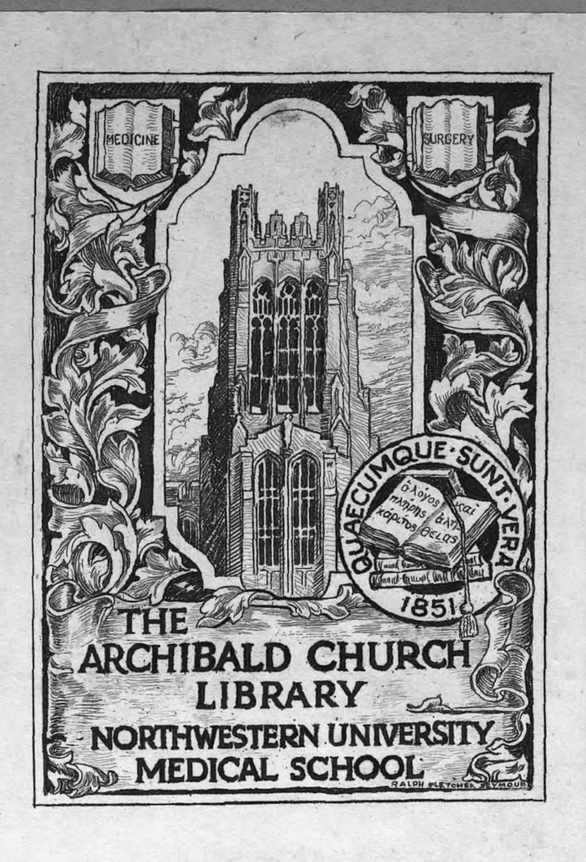
PAGE NOT AVAILABLE



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
ὁ λόγος πλήρης χάριτος
καὶ ἀλη- θείας
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR

Northwestern University
Medical School Library

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. M. v. NENCKI IN ST. PETERSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

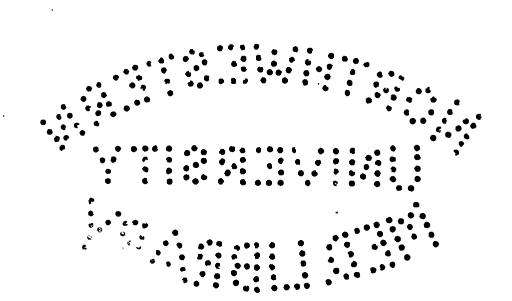
SECHSUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT 64 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 2 TAFELN.



9636

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1901.



Inhalt des sechsundvierzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 27. Juni 1901).

9636

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 26. Juli 1901).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 3. October 1901).

I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

158. Versuche über die Vertheilung von intravenös eingeführten isotonischen NaCl- und Na_2SO_4-Lösungen.

Von

Torald Sollmann, M.-D.,
Lecturer on Pharmacology, Western Reserve University Cleveland, O. V. S. A.

(Mit 4 Abbildungen.)

I. Einleitung.

Während die in Blut und Harn durch Einspritzung hyper- und hypo-isotonischer Lösungen bedingten Veränderungen schon vielfach eingehend studirt worden sind, hat man dem Schicksal dieser Lösungen im Körper doch sehr wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Man hat sich meistens begnügt, einfach die Veränderungen von Blut, Lymphe und Harn zu studiren, ohne dabei die Vertheilung der absoluten Menge der Lösung und seiner Molecüle quantitativ zu verfolgen. Klikowicz[1]) hat dieses für hypertonische Lösungen gethan. Isotonische Lösungen waren vernachlässigt. Erst eine seit der Beendigung dieser Arbeit erschienene Abhandlung von Magnus[2]) nimmt diese Frage eingehender auf. Jedoch beschränkt sich Magnus auf die Betrachtung der eingespritzten Lösung und der in ihr enthaltenen Molecüle. Mir schien es aber, als ob gerade die im Körper in den nicht eingespritzten Molecülen vorgehenden Veränderungen von speciellem Interesse für die Frage der Mitwirkungen physikalischer Processe sein würden, und im Besonderen den Einfluss des partiellen osmotischen Druckes der einzelnen Bestandtheile

1) Klikowicz, Archiv f. Physiol. 1886. S. 518.

2) Magnus, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 68 und S. 396. 1900.

im Gegensatz zu dem osmotischen Gesammtdrucke und der einfachen Filtration klar zu stellen.

Alle diese physikalischen Factoren lassen sich leicht übersehen und ihr Resultat a priori mathematisch berechnen. Sofern die im Körper vorgehenden Processe sich diesen Bedingungen gemäss gestalten, kann man sie als physikalische ansehen. Wenn sie bedeutend davon abweichen, muss man unbekannte, also sog. vitale, Kräfte annehmen. Ein Vergleich der eintretenden Vorgänge mit den durch die Theorie geforderten macht es also möglich, sich darüber zu orientiren, in wie weit die Processe die gleichen sind wie ausserhalb des Körpers, und wie weit sie von den Lebensvorgängen beeinflusst werden.

Die folgende Arbeit wurde also mit der Absicht unternommen, den durch eingeführte Lösungen bedingten Austausch klar zu stellen, um ihn mit analogen physikalischen Processen vergleichen zu können. Um die Vorgänge möglichst einfach zu gestalten, schloss ich die gröberen, durch osmotischen Gesammtdruck bedingten Veränderungen aus, indem ich mit dem Blut nahezu äquimoleculäre Lösungen anwandte. Ich theile in dieser Abhandlung die mit NaCl und Na_2SO_4 erhaltenen Resultate mit.

Die folgende Tabelle gewährt eine Uebersicht der hier aufgeführten Versuche.

Tabelle I.

Versuch	Salz	Menge der eingespritzten Flüssigkeit in ccm	Proc. der berechneten Blutmenge	Moleculäre Concentration	
				der Flüssigkeit	des Blutes
III	NaCl	1000	89	0,293	0,324
IV	NaCl	1080	117	0,277	0,324
V	NaCl	1105	109	0,306	0,306
VI	Na_2SO_4	820	63	0,294	0,297
VII	Na_2SO_4	1000	99	0,328	0,331
VIII	NaCl	1500	521	0,294	0,328
IX	Na_2SO_4	600	100	0,322	0,319
X	NaCl	1100	213	0,294	0,310
XI	NaCl	1100	104	0,292	0,320

Das Princip der Methode war folgendes: Das Verhältniss von Körperchen und Serum, sowie die Zusammensetzung des Serums wurde festgestellt. Ein bestimmtes Volumen einer mit dem Serum nahe isotonischen Lösung wurde dann schnell in die Vena femoralis injicirt. Von Zeit zu Zeit wurde etwas Blut entzogen und sein Gehalt an Serum, sowie die Zusammensetzung des letzteren bestimmt.

Der Harn und in einigen Fällen die Darmflüssigkeit wurden durch eingelegte Canülen continuirlich gesammelt und die Zusammensetzung der einzelnen Portionen bestimmt.

Indem ich nun die Blutmenge zu 75 ccm pro Kg annahm und den Serumgehalt bestimmte, ergab sich die Serummenge; daraus und aus der Zusammensetzung des Serums wurde die in dem gesammten Serum zu Anfang des Versuches enthaltene Anzahl Molecüle (= Gramm-Molecüle) für die verschiedenen Bestandtheile berechnet. Indem man die eingespritzte Lösung hinzurechnet, erhält man den gesammten Betrag an Lösung und Molecülen, welcher in den Gefässen sein würde, wenn sie ein geschlossenes System darstellten. Durch die von Zeit zu Zeit ausgeführten Analysen von Blutproben erfährt man nun, was in dem Serum enthalten ist. Der Unterschied zwischen beiden Resultaten ergiebt, was aus den Gefässen ausgetreten oder in sie hinein gekommen ist. Indem man davon die in den Harn abgeschiedene Flüssigkeit und Molecüle abzieht, giebt der Rest die in die Gewebe getretene oder dieselben verlassende Flüssigkeit und Molecüle. (Ich werde weiter unten erörtern, was unter „Gewebe" hier zu verstehen ist.)

II. Technik der Operationen, Methoden der Bestimmung und Art der Berechnung.

Diese ergeben sich am besten aus der Beschreibung des folgenden Versuches (X). Wenn nicht anders bemerkt, so war der Vorgang in allen Fällen derselbe:

Versuch (X) vom 8. August 1899.

Einspritzung von 213 Proc. der Blutmenge einer NaCl-Lösung (Concentration der Lösung = 0,294 Mol.; des Serums 0,310 Mol.). Junger gut ernährter Hund, ♂, 7 kg. Seit 24 Stunden ohne Futter und ohne Wasser (die Carenz wurde in allen Fällen durchgeführt). Um 9 Uhr Morgens bekommt er 0,12 g Morphin subcutan. Nach einer halben Stunde wird die Narkose mit ein wenig Aether unterstützt. Dieser wird in allen Fällen nach dem Operiren weggelassen. Es ist nur selten nothwendig, ihn später auf kurze Zeit anzuwenden, falls sich das Thier regt. — Glascanülen werden sodann in die Trachea, die Femoralarterie und Vene eingebunden und letztere mit einer Bürette verbunden. Die Bauchhöhle wird sodann eröffnet, der Harn entleert (10 ccm), lange dünne Glascanülen in die Harnleiter durch einen Schnitt kurz vor ihrer Mündung eingeschoben und eine grosse Canüle in das Rectum, etwa 10 cm über dem Anus, einge-

bunden. Die Darmcanüle wurde nur in 3 Versuchen benützt. Die Ränder der Wunden werden dann durch eine Klemme zusammengebracht. Die Operation ist um 10 Uhr beendet. Der Harn fliesst ungefähr 5 ccm in 1/2 Stunde. Die Bauchhöhle ist merkbar nass. Um 10 h. 45 m. werden 80 ccm Blut „A“ durch die Arterie in einen Cylinder entleert. Etwa 20 ccm davon werden in einer Porzellanschale mit Glasstäben defibrinirt und in eine Eprouvette durch ein sehr lockeres Wattebäuschchen gegossen. Beide Gläser werden gut verstöpselt.

Von 10 h. 26 m. bis 10 h. 36 m. wird die vorher auf 40° erhitzte Salzlösung durch die Bürette einlaufen gelassen. Um 10 h. 40 m. setzt ein reichlicher Fluss aus der Rectumcanüle ein.

Um 11 h. 1 m. werden 90 ccm Blut „B“ entleert und wie „A“ behandelt. (Gleich nach einer Blutentnahme wird immer die Canüle in situ mit einer Feder sorgfältig gereinigt.) Die Darmflüssigkeit beträgt jetzt 125 ccm.

Um 12 h. werden 80 ccm Blut „C“ entzogen. Nur 8 ccm Darmflüssigkeit sind in dieser Zeit entleert. 15 ccm Peritonaltransudat können gesammelt werden.

Um 1 h. 45 m. wird Blut „D“, ca. 80 ccm, gesammelt und das Thier getödtet.

Autopsie: Etwa 100 ccm Flüssigkeit frei in der Bauchhöhle (während des Versuches konnte man Tropfen durch die Aussenwand des Rectums exudiren sehen). Darm leer. Magen mit Luft aufgebläht. Nieren scheinen wassersüchtig.

Während des Versuches wurden verschiedene Harnportionen entnommen, und jede sogleich gemessen, filtrirt und separat aufbewahrt.

Harn	1	10 h. 26 m. bis 11 h. 1 m.	23 ccm;	pro	10 m.	= 6,6
„	2	11 h. 1 m. bis 11 h. 16 m.	25 „	„	10 m.	= 16,7
„	3	11 h. 16 m. bis 11 h. 36 m.	28 „	„	10 m.	= 14
„	4	11 h. 36 m. bis 12 h. — m.	33 „	„	10 m.	= 13,8
„	5	12 h. — m. bis 1 h. 45 m.	50 „	„	10 m.	= 4,7.

Harn, Blut u. s. w. wurde dann in gut zugestöpselten Gefässen im Eisschrank bis zum nächsten Morgen aufbewahrt und dann der Analyse unterworfen.

Methoden der Analyse und Berechnung der Concentration.

Die Concentration (C) ist im Folgenden als Molecül ausgedrückt, d. h. als die Zahl der in einem Liter enthaltenen dissocirten und nichtdissocirten Gramm-Molecüle.

Gesammt-Molecüle (C_G) wurden aus der Gefrierpunktserniedrigung (Δ) nach der Formel $C_G = \frac{\Delta}{1,85}$ berechnet. Die Gefrierpunktsbestimmung wurde mit dem bekannten Beckmann'schen Apparat ausgeführt. Das Thermometer wurde jedesmal frisch eingestellt[1]) und zwar wurde nicht, wie gewöhnlich, von destillirtem Wasser ausgegangen, sondern von der zu benützenden Salzlösung, deren Gefrierpunktserniedrigung nach dem bei 120° getrockneten Rückstand berechnet wurde. Dies giebt übereinstimmendere Resultate.

Freilich lauten die Angaben über den Gefrierpunkt von NaCl-Lösung nicht ganz übereinstimmend (für 1 procent. Lösung von — 0,587° bis — 0,640), doch sind die Abweichungen zu klein, um in dieser Hinsicht selbst bei Berechnung der absoluten Menge in Betracht zu kommen. In der relativen Menge machen sie natürlich gar keinen Unterschied.

Für die Berechnung der Concentration der einzelnen Bestandtheile gedachte ich erst die anorganischen Molecüle von der specifischen Leitfähigkeit nach bekannten Formeln abzuleiten. Ich fand jedoch, dass dieses Verfahren grösseren Fehlern unterliegt als die Berechnung aus dem Gewicht.

Der Einfluss der Nicht-Leiter ist natürlich im Serum ein ganz anderer als im Harn, die Methode musste aber auf beide gleich anwendbar sein. Er lässt sich übrigens auch sehr schwer bestimmen. Wenn ich die beobachtete Leitfähigkeit mit der aus der Asche berechneten vergleiche, scheint er auch nicht für alle Sera gleich zu sein.

Der Hauptfehler der zu beschreibenden Gewichtsmethode liegt darin, dass man die Molecüle aus dem Gewicht der Asche nicht genau berechnen kann, wenn man die Zusammensetzung derselben nicht genau kennt. Dieselbe Fehlerquelle hat aber auch für Berechnung aus der Leitfähigkeit und ist sogar für manche noch grösser, wie aus der folgenden Zusammenstellung erhellt.

	Ein gleiches Gewicht (15 g p. L.) entspricht = C	Eine gleiche Leitfähigkeit ($K\ 200 \times 10^8$) = C
Na_2SO_4	243	277
$NaNO_3$	318	456
$MgSO_4$	218	494
NaCl	460	438
KCl	366	359.

Die folgende Gewichtsmethode wurde also der Berechnung zu Grunde gelegt:

1) Heidenhain (Archiv f. die ges. Physiol. Bd. LVI. S. 579) giebt an, dass der Gefrierpunkt von Wasser an einem aufrecht stehenden Beckmann'schen Thermometer von Tag zu Tag fällt.

Der Harn oder das Serum (gewöhnlich 10 ccm) wurden in einem Porzellantiegelchen verdampft und bei 110° 24 Stunden getrocknet. Dies giebt die gesammte Trockensubstanz. Diese wurde dann vorsichtig eingeäschert (= Asche Colonne 4 in der Tabelle II). Der Unterschied ist die organische Substanz (Colonne 3). In der Asche wurde dann das Chlor volumetrisch mit $AgNO_3$ bestimmt und als NaCl berechnet (Colonne 5). Die Differenz zwischen 4 und 5 giebt die nicht-chlorhaltigen Salze (Colonne 6).

Die Concentration Cl (C_{Cl}) wurde nach der Formel

$$C_{Cl} = \frac{\text{Gm. NaCl per Liter} \times (1 + \alpha)^{1)}}{58,5} = \text{Colonne 9.}$$

Die nicht Cl-haltigen Salze (C_S) wurden als Na_2SO_4 berechnet, also

$$C_S = \frac{\text{Gm. per Liter (bei Colonne 6)} \times (1 + 2\alpha)}{142,2} = \text{Colonne 10.}$$

Die Concentration an gesammten anorganischen Mo-

1) α = Dissociation berechnet für eine Lösung von dem Gehalt der Gesammtasche.

Tabelle

Exp. X. Von 10 h. 26 m. bis 10 h. 36 m. sind 213 Proc. der Blutmenge von folgender Lösung eingespritzt:	Analytische Werthe 1	2	3	4	5	6	Concen- 7	8
	Δ = Erniedrigung des Gefrierpunktes	K = Specifische electrische Leitfähigkeit × 10−8, um 18° C.	OR = Organische Trockensubstanz pro Liter	A = Asche pro Liter	Cl = NaCl pro Liter	S = Nicht chlorhaltige feste Salze pro Liter	C_G = Zahl der gesammten Mol. pro Liter	C i = Anorganische Mol.
Lösung	0,544	—	—	—	9,53	—	—	—
Harn vor der Einspritzung	—	90,91	39,71	9,33	1,71	7,62	0,8497	0,1830
10 h. 26 m. bis 11 h. 1 m.	0,670	118,1	11,99	8,47	6,75	1,72	0,3622	0,2417
11 h. 1 m. bis 11 h. 16 m.	0,569	114,5 }	} 8,69	} 7,11	} 6,27	} 0,84	0,3076	} .2115
11 h. 16 m. bis 11 h. 36 m.	0,618	117,2 }					0,3341	
11 h. 36 m. bis 12 h. — m.	0,489	93,75 }					0,2643	
12 h. — m. bis 1 h. 45 m.	0,372	55,56	11,32	3,66	2,75	0,91	0,2011	0,1042
Darmflüssigkeit	0,532	—	7,43	8,17	6,70	1,47	0,2876	0,2357
Defibrinirtes Blut 10 h. 25 m.	—	54,55	—	—	—	—	—	—
11 h. 1 m.	—	69,77	—	—	—	—	—	—
12 h. — m.	—	75,00	—	—	—	—	—	—
1 h. 45 m.	—	75,00	—	—	—	—	—	—
Serum . . . . 10 h. 25 m.	0,555	96,77	—	—	—	—	0,3000	—
11 h. 1 m.	0,545	102,7	44,18	7,92	6,12	1,80	0,2946	0,2238
12 h. — m.	0,558	103,4	44,62	8,11	6,27	1,84	0,3016	0,2291
1 h. 45 m.	0,555	105,4	45,28	8,72	6,70	2,12	0,3000	0,2470

*) Das ursprüngliche Serum ging hier verloren, so dass die übrigen Zahlen dafür aus

**) Unter Voraussetzung, dass sie annähernd dieselbe Zusammensetzung hat als die

lecülen (C_2) ist dann gleich der Summe von Colonne 9 und 10 = Colonne 8.

Die Differenz zwischen Colonne 7 und 8 ist gleich der Concentration an organischen Molecülen (Co) (Colonne 11).

Ich gebe natürlich zu, dass diese Berechnung mit Fehlerquellen behaftet ist: Denn so lange man nicht die unter Colonne 6 zusammengefassten Substanzen einzeln kennt, kann man weder ihr moleculares Gewicht noch ihren Dissociationsgrad mit Genauigkeit angeben. Aber auch eine eingehendere Analyse dieses Rückstandes würde den Zeitaufwand kaum lohnen, da doch die Salze in der Veraschung Veränderungen erleiden. Schliesslich weiss man auch noch nicht viel über die Dissociationsverhältnisse in Mischungen von mehreren Salzen.

Jedoch scheint mir diese Methode die beste die wir haben und ist auch leicht anzuwenden. Die Fehler gleichen sich zum Theil aus und können überhaupt nicht so gross sein, um die daraus gezogenen Schlüsse zu beeinflussen.

Für den erwähnten Versuch erhielt ich nach dieser Methode die Werthe der Colonnen 1 bis 11 in der folgenden Tabelle II.

II.

trationen				Im ganzen Serum oder Harn u. s. w. enthalten							
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
C_{Cl} = Chlorhaltige Mol.	C_S = Nicht chlorhaltige anorganische Mol.	C_o = Organische Mol.	Proc. Serum im Blut	Zeit	G = Gesammte Mol.	i = Anorganische Mol.	Cl = Chlorhaltige Mol.	S = Nichtchlorhaltige feste Mol.	O = Organische Mol.	Serummenge und Flüssigkeit in ccm	Blutmenge in ccm
0,2940	—	—	—	—	—	0,3234	—	—	—	1100	—
0,0548	0,1282	0,6667	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2108	0,0309	0,1205	—	11 h. 1 m.	0,0084	0,0055	0,0048	0,0007	0,0029	23	—
} .1962	} .0153	} .0885	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,0877	0,0165	0,0969	—	12 h.	0,0342	0,0240	0,0217	0,0023	0,0102	109	—
0,2093	0,0264	0,0519	—	1 h. 45 m.	0,0443	0,0292	0,0261	0,0031	0,0151	159	—
—	—	Darmflüssigkeit bis 11 h.			0,0359	0,0295	0,0261	0,0032	0,0065	125	—
—	—	„ „ 12 h.			0,0382	0,0313	0,0278	0,0035	0,0069	133	—
—	—	Peritoneumflüssigkeit**)			0,0432	0,0354	0,0314	0,0039	0,0078	150	—
—	—	Serum*)			—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	73,76	—	0,1175	0,0853	0,0670	0,0183	0,0322	379	515
0,1916	0,0322	0,0706	80,78	—	0,1405	0,1073	0,0919	0,0154	0,0332	480	594
0,1962	0,0329	0,0725	86,80	—	0,1921	0,1469	0,1250	0,0219	0,0452	637	734
0,2093	0,0377	0,0530	85,15	—	0,1485	0,1222	0,1036	0,0186	0,0263	495	581

Mittelwerthen gezogen sind.
Darmflüssigkeit.

Für die Berechnung des Serumgehaltes (Colonne 13) benützte ich die von G. N. Stewart[1]) angegebene Methode, beruhend auf der Beziehung der elektrischen Leitfähigkeit des defibrinirten Blutes zu der des Serums. Ich wandte seine zweite Formel an, indem ich den mittleren Fehler nach einer Curve corrigirte. Die Widerstandsbestimmungen wurden nach der Methode von Kohlrausch mittels seiner Elektroden bei 18° ausgeführt, und zur Anwendung auf Stewart's Formel auf 5° reducirt.

Um nun die Vertheilung der Molecüle zu übersehen, braucht man nur die Concentration mit der Flüssigkeitsmenge zu multipliciren. Die letztere ist ohne Weiteres für den Harn ersichtbar. Für das Blut muss man aber erst die Serummenge berechnen.

Ich nahm, wie gesagt, die Blutmenge zu 75 ccm pro Kg an.

Bei diesem Hund rund 515 ccm. Dies enthält 73,76 Proc. Serum, also **379** ccm.

Durch Blut A werden entleert 80 „

Bleiben 435 ccm mit 26,24 Proc. Körperchen.

Zur Zeit der Entnahme von „B" enthält das Blut nur 19,22 Proc. Körperchen; die 435 ccm sind also $\frac{26,24}{19,22}$ mal verdünnt, geben also 594 ccm Blut. Dies enthält 80,78 Proc. Serum, also **480** ccm. Und so weiter.

Indem man dann diese Werthe mit den Concentrationen multiplicirt, hat man die übrigen Colonnen der Tabelle II vollendet.

Jetzt kann man nun das Schicksal der einzelnen Bestandtheile näher verfolgen. Zum Beispiel: Eingespritzt wurden 0,3234 Gesammtmolecüle. Ursprünglich waren im Serum 0,1175. Nach 25 Minuten findet man 0,1405; 0,0230 sind also in das Serum gegangen. Weitere 0,0180 ccm wurden mit dem Serum des Blutes für Analyse entzogen; 0,0084 wurden im Harn, 0,0359 in den Darm ausgeschieden. Dies giebt also Rechenschaft über 0,0853 der eingeführten Molecüle. Der Rest 0,3234—0,0853 = 0,2381 ist also in die „Gewebe" verschwunden.

Tabelle III zeigt die Resultate für den Versuch.

Tabelle III.

Zeit seit Ende der Einspritzung	Versuch X	ccm Flüssigkeit	Gesammte Mol.	Anorganische Mol.	Chlorhaltige Mol.	Nicht-Chlor-anorganische Mol.	Organische Mol.
	Ursprünglich im Serum . .	379	0,1175	0,0853	0,0670	0,0183	0,0322
	Eingespritzt	1100	0,3234	0,3234	0,3234	0,0	0,0

1) G. N. Stewart, Journal of Physiology Vol. XXIV. p. 356. 1899.

Zeit seit Ende der Einspritzung	Versuch X	ccm Flüssigkeit	Gesammte Mol.	Anorganische Mol.	Chlorhaltige Mol.	Nicht-Chlor-anorganische Mol.	Organische Mol.
25 Minuten	Befindet sich zur Zeit im Serum	480	0,1405	0,1073	0,0919	0,0154	0,0332
	Entzogen	58	0,0180	0,0131	0,0108	0,0023	0,0049
	Seit Anfang des Versuches: in das Serum gegangen	101	0,0230	0,0220	0,0249	—0,0029	0,0010
	in den Harn gegangen	23	0,0084	0,0055	0,0048	0,0007	0,0029
	in den Darm gegangen	125	0,0359	0,0295	0,0261	0,0032	0,0065
	in die Gewebe (incl. Peritoneum) gegangen .	793	0,2381	0,2533	0,2568	—0,0043	—0,0153
1½ Stunden	Befindet sich zur Zeit im Serum	637	0,1921	0,1469	0,1250	0,0219	0,0452
	Entzogen	130	0,0392	0,0291	0,0246	0,0045	0,0101
	Seit Anfang des Versuches: in das Serum gegangen	258	0,0746	0,0616	0,0580	0,0036	0,0130
	in den Harn gegangen	109	0,0342	0,0240	0,0217	0,0023	0,0102
	in den Darm gegangen	133	0,0382	0,0313	0,0278	0,0035	0,0069
	in die Gewebe (incl. Peritoneum) gegangen . .	470	0,1372	0,1774	0,1913	—0,0139	—0,0402
3¼ Stunden	Befindet sich zur Zeit im Serum	495	0,1485	0,1222	0,1036	0,0186	0,0263
	Entzogen	199	0,0600	0,0449	0,0382	0,0067	0,0151
	Seit Anfang des Versuches: in das Serum gegangen	116	0,0310	0,0369	0,0360	0,0003	—0,0059
	in den Harn gegangen	159	0,0443	0,0292	0,0261	0,0031	0,0151
	in den Darm gegangen	133	0,0382	0,0313	0,0218	0,0035	0,0069
	in die Bauchhöhle gegangen	150	0,0432	0,0354	0,0314	0,0039	0,0078
	in die Gewebe (excl. Peritoneum) gegangen .	343	0,1067	0,1157	0,1693	—0,0108	—0,0390

Hieraus lässt sich nun die Concentration der in die Gewebe gegangenen Flüssigkeit berechnen, was für den Vergleich mit der Concentration des Serums von Interesse ist. Zum Beispiel:

In 25 Minuten sind, nach obiger Tabelle, in die Gewebe gegangen:		Die moleculäre Concentration (pro 1000 ccm) wäre also:	Gegen die Concentration des Serums zu dieser Zeit:	Also ein Unterschied zwischen Serum und ausgetretener Flüssigkeit von:
Flüssigkeit . . .	793 ccm	—	—	—
Mol. Gesammte . .	0,2381	0,3003	0,2946	+0,0057
Mol. Anorganische . .	0,2533	0,3194	0,2238	+0,0956
Mol. Chlorhaltige . . .	0,2568	0,3238	0,1916	+0,1322
Mol. Nicht-Chlor-Anorgan.	—0,0043	—0,0054	0,0322	—0,0376
Mol. Organische . . .	—0,0153	—0,0193	0,0706	—0,0899

In ähnlicher Weise wurde nun die thatsächliche Vertheilung mit der durch die Theorie geforderten verglichen. Zum Beispiel:

Ursprünglich waren im Serum[1]):

1) Hiervon wurde freilich etwas entzogen, aber dies würde sich theilweise vor der Einspritzung wieder durch die Verdünnung des Serums ausgleichen; ich habe übrigens die Werthe auch nach Abzug dieser Menge berechnet, doch ändert dies nichts an der Richtung der Resultate, worauf es hier allein ankommt.

Flüssigkeit (ccm)	Molecüle: Gesammte	Anorganische	Chlorhaltige	Nicht-Chlor-Anorganische	Organische
379	0,1175	0,0853	0,0670	0,0183	0,0322.

Eingeführt wurden:

1100	0,3234	0,3234	0,3234	0	0.

Die Serummischung würde darnach enthalten:

1479	0,4409	0,4087	0,3904	0,0183	0,0322.

Nun sind in 5 Minuten 793 ccm in die Gewebe gegangen. Wäre die obige Mischung ohne Veränderung filtrirt, so müssten diese 793 ccm enthalten: 0,2364 0,2191 0,2093 0,0098 0,0173.

Thatsächlich sind aber in die Gewebe gegangen:

0,2381 0,2533 0,2568 —0,0043 —0,0153,

der Ueberschuss ist also:

0,0017 0,0342 0,0475 —0,0141 —0,0326.

Zwischen 25 Minuten und 1½ Stunden haben wieder 323 ccm die Gewebe verlassen. Hätten diese dieselbe Concentration wie das Serum nach 25 Minuten, so würden sie enthalten:

0,0982 0,0746 0,0654 0,0109 0,0241,

thatsächlich haben aber die Gefässe verlassen:

0,1009 0,0759 0,0655 0,0096 0,0249.

Im Ueberschuss also:

0,0027 0,0013 0,0001 —0,0013 0,0008.

In 25 Minuten sind 125 ccm in den Darm gegangen. Nach obigem Gemisch berechnet enthielten diese

0,0373 0,0345 0,0330 0,0015 0,0027,

thatsächlich aber

0,0359 0,0295 0,0261 0,0032 0,0065.

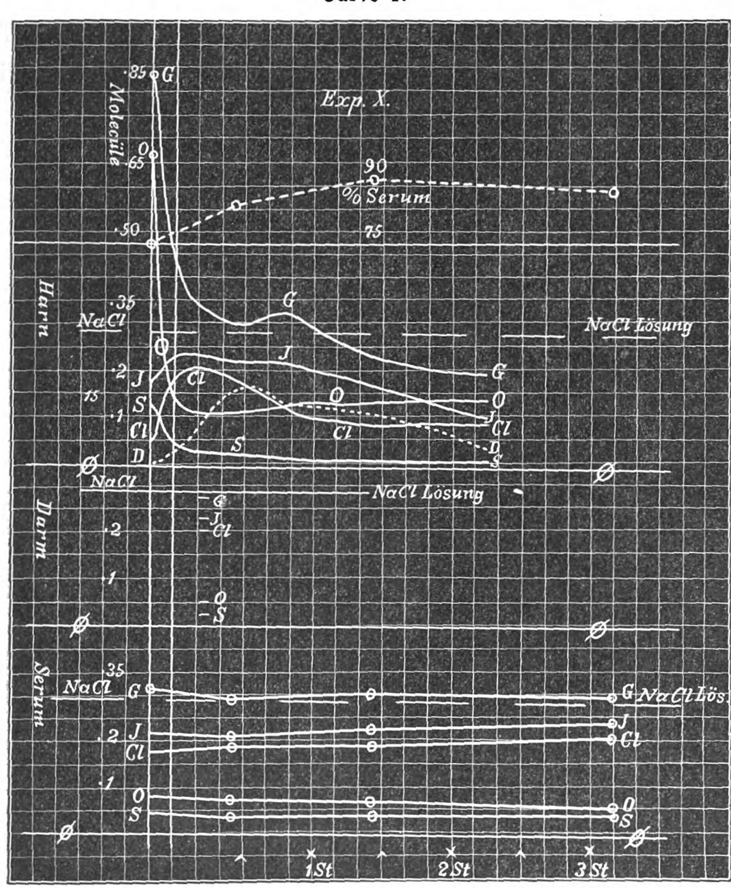
Im Ueberschuss also:

—0,0014 —0,0050 —0,0069 0,0017 0,0038.

Die gewonnenen Zahlenwerthe werden am besten durch Curven veranschaulicht, von denen ich zur Erläuterung S. 11 eine beifüge.

Ich bin mir bewusst, dass die Entziehung so grosser Mengen Blut, als ich es nöthig hatte, einen Einfluss auf die erhaltenen Resultate haben muss. Nichtsdestoweniger sehe ich dies für meine Zwecke als eine zuverlässigere Methode an als die von Magnus,

Curve 1.



Erklärung der Curve.

Die zwei senkrechten Linien (NaCl-Lösung) stellen die Zeit des Einlaufes dar. Jedes Carré = 10 Minuten.

1. **Procent-Gehalt des Blutes an Serum** (kurze Striche). Jedes Carré = 5 Proc. Die Abscisse ist der ursprüngliche Serumgehalt.

2. **Concentration des Harnes, Serum und Darmflüssigkeit.** Jedes Carré = 0,1000 Mol. Die langen Striche = Concentration der eingeführten Lösung.

G = Gesammt-Molecüle.
Cl = Chlorhaltige Molecüle.
O = Organische Molecüle.
J = Anorganische Molecüle.
S = Nicht chlorhaltige anorganische Molecüle.

3. **Diurese** = D, getüpfelte Linie. Jedes Carré = 5 ccm in 10 Minuten.

der das ursprüngliche Verhältniss von Serum und Körperchen als constant annahm (während es nach Stewart's und meinen Resultaten zwischen 40 und 75 Proc. Serumgehalt schwankt) und später die Schrumpfung und Quellung der Körperchen berechnet.

Uebrigens habe ich die möglichen Veränderungen durch Blutverlust in den Berechnungen stets im Auge gehabt, und von Folgerungen abgesehen, die dadurch merklich gefälscht werden konnten.

Ich gehe zu den erhaltenen Resultaten und ihrer Besprechung über.

III. Versuchsresultate und Besprechung.

A. Vorgänge in dem Blute.

Ehe ich auf die Abänderungen näher eingehe, mögen hier die erhaltenen normalen Zahlen niedergelegt werden.

Die Colonnen sind dieselben als in der Tabelle II.

Tabelle IV.

Zusammenstellung der an normalem Serum erhaltenen Daten.

Versuch	1 Δ	2 K	3 Organ. Rückstand	4 Asche	5 NaCl	6 S	7 C_G	8 C_i	9 C_{Cl}	10 C_S	11 C_O	12 Proc. Serum im Blut
2	0,603	86	—	—	—	—	0,326	—	—	—	—	45
3	0,600	98	73,7	9,3	6,5	2,8	0,324	0,246	0,199	0,047	0,078	55
4	0,599	104	69,3	9,1	6,5	2,9	0,323	0,249	0,200	0,049	0,075	54
5	0,566	85	67,2	8,6	5,8	2,8	0,306	0,227	0,180	0,047	0,079	72
6	0,553	93	72,0	8,3	5,6	2,7	0,297	0,218	0,174	0,044	0,079	64
7	0,612	97	64,9	8,6	5,7	2,9	0,331	0,224	0,177	0,047	0,106	57
8	0,606	125	61,9	9,6	6,3	3,3	0,328	0,289	0,197	0,092	0,039	62
9	0,588	100	51,9	8,4	5,9	2,5	0,318	0,262	0,185	0,078	0,055	43
10	0,556	97	—	—	—	—	0,300	—	—	—	—	74
11	0,593	101	65,0	8,8	—	—	0,320	—	—	—	—	50
Mittelwerth:	0,595	97	66	8,7	6,0	2,8	0,322	0,246	0,185	0,049	0,078	56
Extreme:	0,553 bis 0,612	85 bis 125	51,9 bis 72,0	8,3 bis 9,6	5,6 bis 6,5	2,5 bis 3,3	0,297 bis 0,331	0.218 bis 0,289	0,174 bis 0,200	0,044 bis 0,092	0,039 bis 0,106	43 bis 74

Die Veränderungen, denen der Serumgehalt des Blutes unterliegt, sind schon von verschiedenen Seiten durch andere Methoden untersucht (Sherrington und Copeman[1]) u. s. w.). Meine Resultate stimmen im Ganzen mit diesen gut überein. Es geht aus allen hervor, dass der Serumgehalt des Blutes während der Ein-

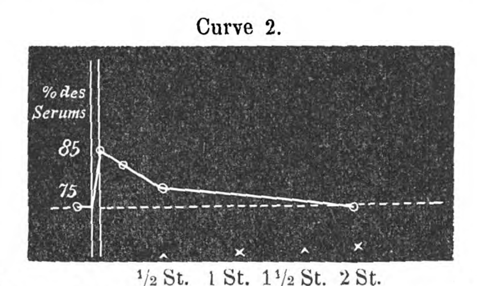
1) Sherrington und Copeman, Journal of Physiology Vol. XIV. p. 52. 1893.

spritzung steigt, um dann sofort wieder zu fallen; erst sehr rasch, dann mehr allmählich. Man bekommt so eine Curve (2), wie sie ein Experiment typisch illustrirt.

Auffallend ist die Tendenz des Blutes, immer zu dem ursprünglichen Verhältniss von Körperchen und Serum zurückzukehren, gleichgültig, ob dieses hoch oder niedrig war. Ich erinnere mich nicht, diese Beobachtung in der Litteratur verzeichnet gefunden zu haben. Am Ende des Versuches (nach 2—4 Stunden) war nur in einem Versuch das ursprüngliche Verhältniss wieder ganz hergestellt; in allen anderen war das Blut mehr oder weniger an Serum bereichert. Dies kann aber leicht mit dem Blutverlust zusammenhängen.

Die Geschwindigkeit der Rückkehr zur Norm steht grossentheils mit der Menge der eingespritzten Flüssigkeit in Zusammenhang Andere Umstände müssen jedoch darauf einen Einfluss haben, denn

Curve 2.



½ St. 1 St. 1½ St. 2 St.

Die senkrechten Linien bedeuten die Zeit der Einspritzung, die Striche den ursprünglichen Serumgehalt.

sie sind keinesfalls immer proportional. Diese Factoren können aber nicht übersehen werden.

Die Blutmenge ändert sich natürlich mit dem Serumgehalt. Sie zeigt immer eine Tendenz, sich der ursprünglichen Menge zu nähern, gegenüber der Serumverdünnung auf der einen Seite, und der Blutentziehung, sowie der Tendenz zum constanten Verhältniss zwischen Serum und Körperchen auf der anderen; ausserdem vielleicht auch noch entgegen osmotischen Störungen, wie wir später sehen werden.

Man trifft hier dieselben individuellen Variationen bei verschiedenen Thieren wie oben für die Geschwindigkeit der Rückkehr angegeben.

Die grossen individuellen Schwankungen in dieser Hinsicht — die auch Leathes (1895) und Magnus (l. c.) bemerkten — ergeben sich aus der Thatsache, dass in einem Versuch, in welchem 520 Proc. des Blutes an Flüssigkeit injicirt wurden, nach 10 Minuten nichts mehr davon in den

Gefässen zurückgeblieben war, während in einem anderen Versuch, in welchem nur 67 Proc. eingespritzt wurden, zu derselben Zeit noch 50 Proc. zurückgeblieben waren.

Soweit die beschränkte Zahl der Versuche eine Meinung gestattet, stimmen sie mit denen von Magnus (l. c.) überein, dass Na_2SO_4-Lösung das Blut schneller verlässt als NaCl-Lösung. Dies ist durch die grössere Diurese zu erklären.[1])

Die Menge des Blutes kann bei Einspritzung des Blutquantums von äquimoleculären Salzlösungen für kurze Zeit um $^2/_3$ vermehrt werden. Nur in einem Versuch wurde die ganze eingeführte Quantität in dem Blute wiedergefunden, so dass also die Flüssigkeit für gewöhnlich schon während der 3—10 Minuten dauernden Einspritzung die Gefässe in bedeutendem Maasse verlässt. Sie kehrt ungefähr in $^1/_2$—1 Stunde, manchmal in noch kürzerer Zeit, zur ursprünglichen Menge zurück. Am Ende des Versuches, manchmal schon in $1^1/_2$ Stunden, ist sie unter die Norm gesunken. (Nur in dem ausführlich angegebenen Versuch war sie am Ende des Versuches grösser als kurz nach der Einspritzung.) Zu der Zeit, wenn die Blutmenge unter die Norm gesunken war, ist aber noch eine bedeutend grössere Menge von Wasser und Salz in dem Körper als nöthig wäre, das Deficit zu decken, wie dies auch schon andere Beobachter erwähnen (Grosglik, Sanotsky und andere). Mit anderen Worten, das Blut strebt nicht nur nach einer bestimmten Menge, sondern auch nach einer bestimmten Zusammensetzung, und erstere kann nicht unbeschränkt auf Kosten der letzteren hergestellt werden.

Veränderungen in der Zusammensetzung des Serums.

Das Fehlen bedeutender Veränderungen ist hier die merkwürdigste Erscheinung. Gleich nach der Injection ist natürlich in Folge der Verdünnung des Serums mit der Lösung eine Vermehrung des Gehaltes an eingespritzter Substanz, also eine relative Verminderung anderer Bestandtheile, zu constatiren. Diese Veränderungen sind jedoch klein und von kurzer Dauer, indem die Norm in $^1/_2$ Stunde beinahe wieder hergestellt ist.

Dieselbe rasche Wiederherstellung hat man auch nach grossem Blutverlust[2]), sowie nach Einspritzung concentrirter Salzlösungen constatirt (Hamburger).

---

1) Sherrington und Copeman finden keinen Unterschied in der Zeit, in welcher destillirtes Wasser und 0,7 Proc. NaCl das Blut verlässt.

2) Taylor und Frazier, Contributions Pepper Laboratory 1900. p. 356.

Die eingeführten Molecüle verschwinden also wie die Flüssigkeit aus dem Serum, jedoch immer etwas rascher als diese, d. h. die austretende Flüssigkeit hat eine höhere Concentration an eingeführter Substanz als der Serummischung entspricht. Das ist theils auf Rechnung der grösseren Concentration des Harnes zu setzen. theils darauf zurückzuführen, dass sie schneller in die Gewebe gehen,

Die Rückkehr der Zusammensetzung zur Norm ist übrigens nicht ganz vollständig, indem die Concentration an injicirtem Salz während der Dauer des Versuches gewöhnlich ein wenig erhöht bleibt, gerade wie die Vermehrung der Harnabsonderung oder die Verdünnung des Blutes.

Natriumsulfat (Na_2SO_4) verlässt nach der Einspritzung die Gefässe wenigstens ebenso schnell wie NaCl: ein interessanter Unterschied zwischen seinem Uebergang in das Blut und die Gewebe und seiner Resorption vom Darm und auch von der Bauchhöhle[1]) aus, welche viel weniger rasch erfolgt.

Wenn, wie es in einem Versuch vorkam, die Flüssigkeit stärker vermehrt war, als dem Volumen der eingespritzten Lösung entsprach, wenn also ein Wasserstrom von den Geweben zum Serum statthatte, so gingen dennoch die injicirten Molecüle von Serum zu den Geweben.

Das spätere Verhalten der anderen Serumbestandtheile zeigt nichts Uebereinstimmendes.

Die Gesammtconcentration zeigt entweder keine Veränderung, oder gewöhnlich eine kleine temporäre Verminderung. Nur in 2 Versuchen wurde eine Vermehrung constatirt. In einem von diesen war die Concentration der Lösung die des Serums; in dem anderen sogar niedriger. Sicher ist also die Concentration des Serums, selbst sehr kurze Zeit nach der Einspritzung, nicht einfach die Summe der Concentration des Serums und der Lösung, sondern sie hängt, ob man eine kleine Vermehrung oder Verminderung constatirt, einzig davon ab, mit welcher Geschwindigkeit die eingespritzten Molecüle die Gefässe verlassen, andere in sie eindringen. In jenen beiden Versuchen, in denen eine Erhöhung stattfand, war Na_2SO_4 eingespritzt, welches bei der Ausscheidung durch den Harn keine anderen Salze mitreisst.

Die nicht injicirten Molecüle verlassen nicht nur die Gefässe in geringerer Concentration als sie im Serum existiren, sondern sind sogar in absoluter Menge darin erhöht. Sie erreichen ihr Maximum kurz nach der Einspritzung, während also die Serummenge noch im

---

1) Leathes und Starling, Journal of Physiologie. 1895.

Maximum ist. Mit dem Verschwinden der Verdünnung kehren auch sie gegen die Norm zurück, indem ihre Menge vermindert, ihre Concentration erhöht wird; aber auch gegen Ende des Versuches sind sie gewöhnlich noch absolut vermehrt, während ihre Concentration etwas über oder unter der Norm sein kann.

Diese Phänomene lassen sich ganz ungezwungen durch den osmotischen Theildruck erklären, ohne dass man zu Lebenskräften seine Zuflucht zu nehmen braucht. Dies wird später näher erörtert.

B. Vorgänge im Harn.

Dass der Harn eine Secretion und wenigstens theilweise unabhängig von gewöhnlichen physikalischen Vorgängen ist, unterliegt keinem Zweifel. Es fragt sich nun aber, ob und wie physikalische Factoren überhaupt bei der Harnsecretion mitspielen? Man könnte ja alle Phänomene, selbst nach Salzeinspritzung, als eine vitale Reizung der Nierenzellen aufzufassen suchen. Diejenigen, welchen man am ehesten einen physikalischen Ursprung zuzugestehen geneigt wäre, sind die der Ausscheidung von Wasser und Salzen.

Was nun die Diurese betrifft, so hat man von möglichen physikalischen Factoren zu betrachten:

1. die Plethora — die vermehrte Blutmenge;
2. die Hydrämie;
3. die veränderte Zusammensetzung des Serums.

Nach Starling's Versuchen [1]) scheint es, dass weder die Hydrämie, noch die veränderte Zusammensetzung des Serums eine grössere Diurese bedingen können. Denn nach Einspritzung starker Zuckerlösung sah er die Diurese ausbleiben, wenn er gerade so viel Blut entzog als nöthig war, das Volumen der Nieren constant zu erhalten. Cohnstein (1895) und Magnus (1900) kommen zu demselben Schluss.

Dies werden die folgenden Beobachtungen begreiflicher machen.

Bei einer Uebersicht der Versuche fällt es in erster Linie auf, dass die Diurese bei den verschiedenen Thieren in ihrem Umfang sehr grosse Unterschiede zeigt, obgleich soweit wie möglich gleiche Bedingungen eingehalten wurden (24 Stunden absolute Carenz). Die in $1^1/_2$ Stunde ausgeschiedene Harnmenge betrug von 0 bis 50 Proc. der eingeführten Flüssigkeit. Und gerade in dem Versuch, in welchem die grösste Menge eingeführt wurde, bestand absolute Anurie. Diese Unterschiede müssen mit denen der Schnelligkeit des Verschwindens aus den Gefässen u. s. w. parallel gestellt werden und können wie

1) Journal of Physiol. Vol. XXIV. p. 317. 1899.

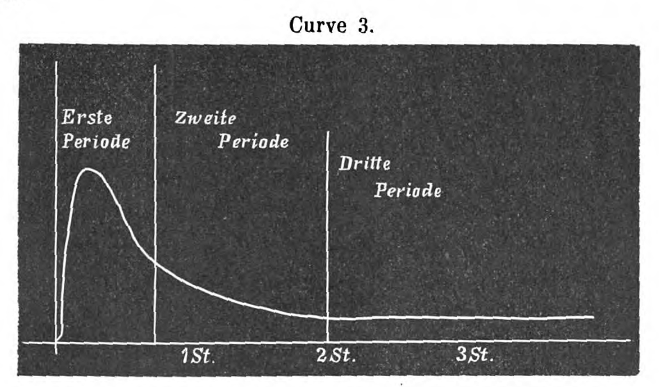
diese nicht übersehen werden. Sie mögen zum Theil von dem Zustand der Gewebe vor der Einspritzung herrühren, mehr aber noch hängen sie von dem der Ausscheidungswege ab; denn in dem oben erwähnten Versuch werden 700 ccm Flüssigkeit abgegeben, aber nicht, wie gewöhnlich, durch die Nieren, sondern durch den Darm.

Natriumsulfat gab im Allgemeinen eine schnellere und stärkere Diurese als Chlornatrium, worin ich Magnus (l. c.) beistimmen kann.

Fasst man statt der absoluten Harnmenge die relative Grösse der Diurese in verschiedenen Zeiträumen ins Auge, so findet man eine Uebereinstimmung, die neben den oben erwähnten Unterschieden in der absoluten Menge sehr überraschend ist.

Die maximale Diurese wird in 5—30 Minuten nach der Einspritzung, im Mittel nach 12 Minuten, erreicht; von da ab erfolgt der Hauptabfall in 20 Minuten bis 1 Stunde, im Mittel in 45 Minuten; weiter vollzieht sich der Abfall sehr allmählich bis zu einer Constante, die in 20 Minuten bis 2 Stunden, gewöhnlich in letzterer Zeit, erreicht wird, dann aber meistens über der normalen Harnabsonderung bleibt. Kleine kurze Schwankungen machen sich natürlich hier und da bemerkbar, sind aber nicht so bedeutend, um die Form der Curve zu beeinflussen. Letztere gestaltet sich ungefähr folgendermaassen:

Curve 3.



Vergleicht man diese Curve mit der auf S. 13, welche für die Serum- resp. Blutmenge als charakteristisch angeführt ist, so erkennt man sogleich einen frappanten Parallelismus, der sich besonders für die Blutverdünnung geltend macht. Wenn man den Vergleich mehr ins Detail ausführt, so sieht man, dass, während die beiden Curven immer parallel verlaufen, selbst wenn die Blutverdünnung einen atypischen Verlauf nimmt (siehe die Curve für Versuch 10, S. 11), doch die absolute Grösse der Diurese in den verschiedenen Ver-

suchen für eine gegebene Blutvermehrung äusserst verschieden ist. In Versuch 5 z. B., in welchem die Blutvermehrung über 60 Proc. betrug, war beinahe gar keine Diurese zu beobachten. Ausserdem kann man aber auch noch sehen, dass in manchen Fällen die Diurese die Blutvermehrung bedeutend überdauert. Während also auch nach meinen Resultaten die Plethora einen Hauptfactor in der Diurese bildet, kann letztere beim ersteren doch ausbleiben und sich im Gegentheil, besonders eine Stunde nach der Einspritzung, unabhängig davon, obgleich in kleinerem Maasse, einstellen. Da nun in diesem späteren Stadium die Diurese der Hydrämie ganz parallel läuft, so ist ein Zusammenhang zwischen beiden sicher anzunehmen. Auch führt Starling (l. c.) an, dass er, um das Volumen der Nieren constant zu halten, die Gesammtmenge des Blutes verringern musste, dass also eine active Erweiterung der Nierengefässe stattfand. Wäre diese nicht mit einer durch Hydrämie bedingten Reizung in Zusammenhang zu bringen?

Was nun den möglichen Einfluss der Veränderungen in der Zusammensetzung des Serums betrifft, so ergiebt sich, dass diese zu unbedeutend und zu kurzdauernd sind, um physikalisch mitzuspielen. Dass auch eine sehr geringe fortgesetzte Abweichung von der Norm die Nierenzellen oder Gefässe vital reizen könne, ebenso wie die Hydrämie, muss zugegeben werden, und dieses mag dabei mitspielen. Doch haben wir dafür keinen experimentellen Beweis.

In seiner Zusammensetzung hat der Harn nach der Einspritzung immer eine geringere Gesammtconcentration als zuvor. Sein Gehalt an organischer Substanz und an den nicht injicirten Salzen ist auch geringer, dagegen der Gehalt an injicirtem Salz — und gewöhnlich an anorganischer Substanz — im Allgemeinen höher.

Ein Vergleich der in den verschiedenen Versuchen während der Diurese ausgeschiedenen Harne ergiebt einige sehr interessante Thatsachen.

Die Gesammtconcentration ist in jedem Falle grösser als die des Serums[1]). (Der Körper, und da sich das Serum nicht verändert, das Gewebe, wird also relativ salzarm.) Diese erhöhte Concentration kann nur von einer Zellenthätigkeit abhängen, entweder

1. durch Absorption von Wasser aus dem Filtrationsproduct, wie sie Dreser[2]) erklärt; oder

2. durch secretorische Ausscheidung von fester Substanz.

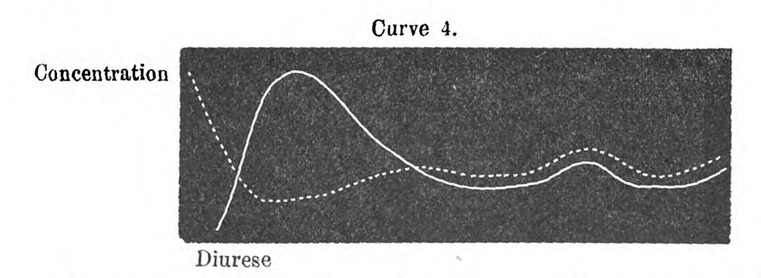
1) Die Concentration des Harnes während der Diurese schwankt, gleichgültig ob man NaCl oder Na_2SO_4 eingeführt, zwischen 0,57 und 0,91, im Mittel (nach 15 Minuten) 0,65. Die kleinste erhaltene Concentration war Δ 0,372.

2) Dreser, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. S. 303. 1892.

Zur Entscheidung zwischen beiden Annahmen mag nun das Verhältniss von Concentration zur Diurese beitragen. Man beobachtet im Allgemeinen, dass die Concentration des Harnes auf der Höhe der Diurese vermindert ist. Dies würde sich aus jeder der Theorien erklären, indem beide Vorgänge Zeit in Anspruch nehmen, also desto kleiner ausfallen, je schneller der Harn die Canälchen verlässt. Wäre aber nur eine verminderte Wiederaufnahme der Grund der Verdünnung, so müssten gleicherweise organische und anorganische Bestandtheile vermindert sein. Wäre hingegen der Grund eine verminderte Ausscheidung von Substanzen, so würde man Unterschiede zwischen diesen erwarten. Es ist ja allgemein zugegeben, dass bei anorganischen Substanzen physikalische Factoren mehr, secretorische weniger mitspielen. Man sieht nun auch thatsächlich, dass die Verminderung hauptsächlich auf die organischen Bestandtheile fällt. Man muss also den Grund der höheren Concentration des gewöhnlichen Harnes hauptsächlich in einer vitalen Ausscheidung von Substanzen, weniger in einer Wiederaufnahme von Wasser suchen.

Dieses umgekehrte Verhältniss zwischen Concentration und Diurese hält aber nur während der Höhe der Ausscheidung an, später laufen beide parallel, etwa wie in der folgenden Curve 4.

Curve 4.



Dies lässt sich nach dem oben über den Ursprung der Diurese Gesagten leicht erklären. Wenn die Diurese zuerst als ein durch die Plethora beschleunigter Filtrationsprocess aufgefasst wird, so muss sich darin die Zusammensetzung des Harnes der des Serums nähern. Während die späteren Perioden, hauptsächlich durch die Hydrämie und die Salze bedingt, eine mehr secretorische Grundlage haben und somit beides, Flüssigkeit und feste, besonders organische Substanz, in vermehrtem Maassstab ausgeschieden werden.

Merkwürdig ist es, dass die Concentration an injicirter Substanz immer beinahe der der Lösung gleich ist, d. h. der Gesammtconcentration des Serums, unabhängig von der Höhe der Diurese oder von anderen Factoren. Diese Uebereinstimmung ist noch genauer, wenn

man die Concentration des Harnes an allen anorganischen Bestandtheilen mit der Gesammtconcentration des Serums vergleicht, was gewiss auf eine physikalische Ursache hinweist. Man könnte dies so erklären, dass das Epithel der Glomeruli ein für organische Substanz undurchgängiges Filter darstelle. Das Filtrationsproduct wäre dann natürlich hypoisotonisch und könnte nur den osmotischen Druck des Blutes erreichen, indem es Wasser abgäbe, Salze aufnehme, bis seine Concentration an Salz der des Serums an allen Molecülen gleich käme. Eine solche Undurchgängigkeit des Epithels für organische Substanz hat nichts Fremdartiges. Hedin[1]) hat ja z. B. gezeigt, dass sogar die todte Darmwand für organische Molecüle weniger durchlässig ist als für Salze. Die organischen Molecüle würden dann später (in den Canälchen) secretorisch in das Filtrationsproduct der Glomeruli abgeschieden. Sie wären also von Salzwirkung oder Filtration unabhängig, und ihre Menge nur bedingt durch die Activität der Zellen und durch die Zeit, die der Harn in den Canälchen verweilt. Auf den Einfluss des letzteren habe ich schon oben hingewiesen. Dass Salzwirkung wenig be ihrer Ausscheidung mitspielt, erhellt daraus, dass ihre Concentration im Harn weder mit der anderer Bestandtheile, noch mit der des Serums in irgend welchem Zusammenhang steht. Die Gesammtconcentration des Harns ist darnach auch von dem Serum unabhängig.

Aber auch in der Ausscheidung von anorganischen Salzen hat man es nicht mit einem rein physikalischen Vorgang zu thun. Die Zellen spielen auch hier mit und bewerkstelligen namentlich eine Zurückhaltung von NaCl, die sich ebensowenig wie die Zurückhaltung des Zuckers physikalisch erklären lässt. Nach Einspritzung von NaCl wird nicht nur die Ausfuhr von NaCl vergrössert, sondern auch die von anderen Salzen, wie man das ja nach der Theorie der Salzwirkung erwarten würde. Nach Na_2SO_4-Einspritzung verschwinden aber chlorhaltige Salze bis auf die kleinsten, selbst auf Einäscherung mit Baryt kaum schätzbaren Spuren. Ich kann hierin Magnus (l. c.) völlig beistimmen. In dieser Hinsicht bemerkt man auch, dass, während die Concentration der injicirten Substanz nach Na_2SO_4 im Harn bis zu Ende immer hoch über der im Serum verbleibt, sie nach NaCl allmählich darunter sinkt, so dass, während es sehr möglich ist, dass physikalische Factoren mitspielen, es feststeht, dass auch die Ausscheidung der anorganischen Salze im Harn in gewissem Maasse ein vitaler Vorgang ist.

---

1) Hedin, Archiv f. die ges. Physiol. Bd. LXXVIII. S. 205. 1899.

Dafür spricht auch die von Magnus angeführte Thatsache, dass nach Einspritzung von hypotonischen Lösungen der Harn concentrirter an Salzen ist als nach isotonischen Lösungen. Dies liesse sich wohl durch Reizung, nicht aber physikalisch erklären.

Man sieht somit, dass in der Ausscheidung der verschiedenen Harnbestandtheile sehr verschiedene Vorgänge mitspielen. Die Ausscheidung des Wassers ist meistens durch Filtration bedingt; die der Salze durch Filtration, dann durch Osmose; die der organischen Substanzen ist meistens secretorisch; die Zellenthätigkeit spielt auch sowohl bei der Ausscheidung als bei der Retention der Salze mit.

Vorgänge in den Geweben.

Es wurde schon vorhin bemerkt, dass die eingeführte Flüssigkeit, in noch grösserem Maasse die Salze, in kürzester Zeit aus dem Blute verschwinden, und zwar ehe noch eine bedeutende Ausscheidung durch den Harn stattgefunden hat. Sie müssen also ausserhalb des Blutes in dem Körper, also in den „Geweben“ sein.

Es muss hier die Frage erörtert werden, was unter „Gewebe“ in diesem Sinne zu verstehen ist; mit anderen Worten, wohin die die Gefässe verlassende Flüssigkeit eigentlich gelangt.

Cohnheim und Lichtheim[1]), Dastre und Loye[2]), Sherrington und Copeman (l. c.), Raum[3]), Knoll[4]) und viele andere haben gezeigt, dass nach Einspritzung grösserer Mengen „physiologischer“ Kochsalzlösung, von Wasser oder defibrinirtem Blut der Lymphstrom stark (bis zu 25 mal, Cohnheim) vermehrt wird. Dabei kommt es zu Oedemen der Spalträume in den Mucosen und Submucosen (Magen, Darm, Gallenblase), zu Oedemen von Drüsen (Pankreas und Leber); manchmal zu Ascites der Bauch- und Brusthöhlen, der Lunge u. s. w. Ausser dem Harn sind noch andere Secretionen bedeutend vermehrt, namentlich die Speichel-, Magen- und speciell Darmflüssigkeit (nicht die Galle; Cohnstein, Archiv f. d. ges. Physiol. 1895).

Es ist somit sicher, dass ein sehr grosser Theil der Flüssigkeit in den Lymphbahnen und den Secretionen verschwindet. Ob sie auch in die Zellen eintritt, muss man noch dahingestellt sein lassen. Hedin[5]), Eykman[6]) u. A. haben bewiesen, dass die Blutkörperchen

---

1) Cohnheim und Lichtheim, Virchow's Archiv Bd. LXIX. S. 107. 1877.
2) Dastre und Loye, Archiv de Physiologie. 1888. p. 93; 1889. p. 253.
3) Raum, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. S. 353. 1892.
4) Knoll, Ibid. Bd. XXXVI. S. 293. 1895.
5) Hedin, Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. LXVIII. S. 229. 1897; Bd. LXX. S. 525. 1898.
6) Eykman, Ibid. Bd. LXVIII. S. 58. 1897.

für die meisten Salze undurchdringlich sind. Das Gleiche hat man bei Pflanzenzellen gefunden, und Höber nimmt es auch für das Darmepithel an. J. Loeb (1898) findet, dass der Froschmuskel nach 1 Stunde in 0,7 procent. Kochsalzlösung sein Gewicht nicht verändert. Jedoch können alle diese Wasser aufnehmen. Ranke hat gezeigt, dass ein arbeitender Muskel wasserhaltiger ist als ein ruhender und J. Loeb (1894), dass dies durch eine Erhöhung seines osmotischen Druckes durch Spaltungsvorgänge bedingt ist. In dem Falle von Einspritzung besteht nun auch eine vermehrte Arbeit der Drüsenzellen, welche, wie Asher und Barbera[1]) darthun, einen vermehrten Lymphfluss zur Folge hat. Aber nach der Ansicht von Loeb müssten dann auch die Drüsenzellen Flüssigkeit aufnehmen. In der That hat Raum (l. c.) nach Einspritzungen eine Vacuolisirung der Leberzellen gesehen, die sich sehr gut auf diese Weise erklären lässt. Auch ist es sehr wahrscheinlich, dass die reizende Salzwirkung erhöhten Stoffwechsel in anderen Zellen bedingt, und sie dadurch fähig macht, Flüssigkeit aufzunehmen. Die Verdünnung des Serums würde auch den Colloiden der Zellen Gelegenheit geben, osmotischen Druck auszuüben, denn eine nicht diffusirende Lösung zieht äquimoleculäre diffusible Lösungen an. So dringt z. B. nach Hofmeister[2]) eine 0,6 procent. Kochsalzlösung ohne Veränderung ihrer Concentration in Leim ein. Es scheint mir also, dass die Zellen der Gewebe auch an der Aufspeicherung der Flüssigkeit Theil nehmen. Ob sie auch die eingeführten Salze aufzunehmen vermögen, kann man vorläufig nicht entscheiden. Dieses ist wahrscheinlich bei den verschiedenartigen Zellen verschieden.

Die Menge der in den Geweben enthaltenen Flüssigkeit hängt natürlich eng mit der Harnausscheidung zusammen. Wird kein Harn secernirt, wie es manchmal vorkommt, so erreicht der Flüssigkeitsgehalt der Gewebe in etwa einer halben Stunde sein Maximum, also ungefähr zur Zeit, da die Blutmenge zur Norm zurückgekehrt ist Dieser Zeitraum kann deshalb als der angesehen werden, in welchem sich der Austausch von Flüssigkeit zwischen Geweben und Serum ohne Harnsecretion vollzieht.

Wird andererseits Harn in reichlicher Menge secernirt, so geben die Gewebe von der aufgenommenen Flüssigkeit an ihn ab, und zwar beginnt dieser Process schon innerhalb 10 Minuten, also ehe

1) Asher und Barbera, Zeitschr. f. Biol. Bd. XXXVI. S. 154 u. Bd. XXXVII. S. 261. 1898.

2) Hofmeister, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 210. 1891.

noch die Blutmenge zur Norm zurückgekehrt ist. Die Harnausscheidung ist also nicht allein durch die hydrämische Plethora, sondern auch durch den Ueberfluss an Gewebsflüssigkeit bedingt.

Die eingespritzte Flüssigkeit geht also in erster Linie aus dem Blute in die Gewebe; später theils direct aus dem Blute, theils indirect aus den Geweben in den Harn. Ich habe, wie gesagt, in diesen Versuchen nicht danach getrachtet, den Begriff „Gewebe" weiter zu analysiren. Da mir aber die manchmal enorme Ausscheidung durch den Darm auffiel, habe ich in einigen Fällen diese Flüssigkeit aus Darm, Magen und der Bauchhöhle gesammelt und der directen Messung unterworfen. Dies engt das unbekannte Gewebegebiet weiter ein. Ich fand hier in einem Versuche, in welchem die eingespritzte Flüssigkeit die Blutmenge um das Fünffache übertraf, die Hälfte der aus dem Blute verschwundenen Flüssigkeit im Darm. Letzterer kann also die Rolle des Harnes bei der Ausscheidung von Flüssigkeit übernehmen. Doch waren in diesem Versuche noch 115 ccm Flüssigkeit per Kilogramm in den Geweben und Lymphbahnen verblieben, was wohl die grösste verzeichnete Quantität sein mag. Magnus (l. c.) hat ein Maximum von 100 ccm gefunden, wobei er aber den Darm mitrechnet. Wenn nur so viel eingespritzt wurde, als die Blutmenge betrug, so fand sich im Darme wenig oder gar keine Flüssigkeit, so dass dieser bei den meisten meiner Versuche gar nicht in Betracht kam. Soweit sich das nach meinen Versuchen beurtheilen lässt, scheint das Natriumsulfat weniger Neigung zur Ausscheidung durch den Darm zu haben als das Chlornatrium.

Die auf S. 9 berechnete Zusammensetzung der in die Gewebe gehenden Flüssigkeit giebt über die bei diesem Transport betheiligten Vorgänge Aufschluss. Es fällt in erster Linie auf, dass die eingeführten Molecüle in grösserer Concentration in die Gewebe gehen als sie sich in dem Serum nach der Einspritzung finden. Dies ist genau, was Cohnstein[1]) am künstlichen Schema bei „Filtration gegen Druck" wahrnahm. Nichts steht deswegen der Filtrationstheorie im Wege. Das Phänomen lässt sich darauf zurückführen, dass der Partialdruck dieser Molecüle in dem Serum grösser als in den Gewebsflüssigkeiten ist. Es finden sich übrigens, je nach der Diurese, bedeutende Schwankungen der Concentration der in die Gewebe tretenden Flüssigkeiten, so dass man nicht ersehen kann, ob das Natriumsulfat rascher als das Chlornatrium in die Gewebe

1) Cohnstein, Virchow's Archiv Bd. CXXXV. S. 3. 1894.

tritt. Der Unterschied kann aber nicht gross sein. Jedenfalls verlässt es das Blut rascher, was aber auf die Ausscheidung durch den Harn zurückzuführen ist.

Die nicht eingeführten Substanzen gehen von den Geweben in das Blut, und zwar in solcher Menge, dass die Gesammtconcentration der in die Gewebe gehenden Flüssigkeit niedriger als die des Serums erscheint.

Der Austausch der Molecüle liesse sich entweder durch vermehrten Lymphfluss oder durch Osmose erklären. Ersterer, durch Hydrämie bedingt, ist schon genügend festgestellt. (Cohnstein 1896, Starling[1]) u. A.). Eine in einem Versuche beobachtete Vermehrung der Blutmenge über die eingespritzte Quantität kann auch nur so erklärt werden. Vermehrter Lymphfluss allein genügt aber nicht, die niedrige Concentration der austretenden Flüssigkeit zu erläutern. Diese spricht für eine höhere Concentration der Gewebe, wie sie wahrscheinlich durch Anregung von Stoffwechselvorgängen zu Stande kommt. In der That haben Leathes und Hamburger gezeigt, dass die Lymphe etwas concentrirter als das Serum ist. Es ist aber auch ferner möglich, dass die Zellen ohne Steigerung ihres Stoffwechsels durch ihren Gehalt an colloiden Stoffen äquimoleculäre Lösungen in erhöhter Concentration anziehen. So fand Hamburger[2]), dass frische Sehnen, in isotonische Kochsalzlösung gelegt, letztere concentrirten. Das raschere Diffusionsvermögen der Salze, auf das Lazarus-Barlow so viel Gewicht legt[3]), mag dafür verantwortlich sein.

Man kann aber auch nicht an einen osmotischen Austausch, bedingt durch die Veränderungen in dem Partialdruck, zweifeln. Dies erhellt sehr schön aus einem Versuch von Roth[4]), in welchem er die Veränderungen studirte, welche in einer in die Bauchhöhle eingeführten isotonischen Kochsalzlösung eintreten. Die Gesammtconcentration der in 10 Minuten wieder entnommenen Lösung war nicht verändert, wohl aber ihre Zusammensetzung. Statt der 0,303 Mol. NaCl pro Liter, welche er eingeführt, fand er 0,195 NaCl und 0,108 andere Substanzen. Das Mittel von meinen an Serum erhaltenen Werthen war nun 0,185 NaCl und 0,127 andere Substanzen, so dass schon nach 10 Minuten durch einen rein osmotischen Austausch —

---

1) Starling, Journal of Physiol. Vol. XVII. p. 30. 1894.
2) Hamburger, Archiv f. Physiol. 1895. S. 350.
3) Lazarus-Barlow, Journal of Physiol. Vol. XIX und XX.
4) Roth, Archiv f. Physiol. 1899. S. 436. Tab. III.

von einem anderen kann hier kaum die Rede sein — die Peritoneumflüssigkeit beinahe die moleculäre Zusammensetzung des Serums erreicht hatte.

Die späteren in den Geweben vor sich gehenden Veränderungen gehen, da sich ja das Blut nach einer halben Stunde sehr wenig verändert, ganz denen bei der Harnausscheidung parallel und sind schon in dieser Hinsicht genügend erörtert.

Die in den Darm tretende Flüssigkeit zeigt sich von der in die anderen Gewebe tretenden etwas verschieden. Sie wurde nur nach Kochsalzeinspritzungen bemerkt. Wird ihre Concentration mit der des Serums kurze Zeit nach der Einspritzung verglichen, so findet man nichts Uebereinstimmendes. Die anorganischen Molecüle sind gewöhnlich im Ueberschuss, die organischen im Gegentheil in der Minderzahl.

Dieser Vergleich ist aber kaum gestattet, denn die Ausscheidung der Darmflüssigkeit geht äusserst rasch vor sich. Man sollte deswegen den Vergleich zwischen Darmflüssigkeit und der berechneten Mischung von Serum und Lösung anstellen. Dieser ergiebt einen Mangel an anorganischen und besonders an Chlormolecülen und einen Ueberschuss an nicht chlorhaltigen anorganischen und organischen, also gerade das Gegentheil von der in die Gewebe gegangenen Flüssigkeit. Dies lässt sich theils durch Beimischung des Darminhaltes erklären, theils spricht es aber für die Thatsache, dass auch diese Darmflüssigkeit zum Theil ein Secretionsproduct ist. Dass ihre Zusammensetzung an Salzen so nahe an der des Serums liegt, sowie ihr äusserst rasches Zustandekommen zeigen genügend, dass auch hier Filtrationsvorgänge mitspielen.

Vergleicht man die früheren und späteren Portionen unter sich, so findet man in den letzteren einen Abfall der Chlormolecüle, eine Erhöhung aller anderen. Dies ist auf die Wiederherstellung der ursprünglichen Zusammensetzung des Serums zurückzuführen.

IV. Zusammenfassung.

Dem Serum äquimoleculäre Lösungen, sowohl von Chlornatrium als von Natriumsulfat, in der Menge des Blutes intravenös eingeführt, verschwinden sehr rasch aus der Blutbahn. Schon während der 3 Minuten dauernden Einspritzung haben sie grossentheils die Gefässe verlassen, und in einer halben Stunde ist die Zusammensetzung des Blutes in jeder Hinsicht beinahe zur ursprünglichen zurückgekehrt. Der bei den einzelnen Thieren sehr verschiedene Gehalt an Serum kehrt nach der Injection wieder zu dem früheren Betrag

zurück. Nach Butentziehung vermindert sich deswegen die gesammte Blutmenge, obgleich zur Zeit noch mehr wie genügend eingeführte Flüssigkeit in den Geweben verweilt, um den Verlust zu decken. Die die Gefässe verlassende Flüssigkeit, sowie die eingespritzten Molecüle gehen erst in die Gewebe, langsamer von hier und aus dem Blute in den Harn über. Die Gewebe können das Aufgenommene an den Harn abgeben, ehe noch das Blut zur Norm zurückgekehrt ist. Unter gewissen, bis jetzt nicht zu übersehenden Bedingungen werden auch sehr beträchtliche Mengen in den Darm ausgeschieden. Die Bewegung in die Gewebe und in den Darm ist grossentheils in einer halben Stunde beendet, wobei das injicirte Salz schneller austritt als die Flüssigkeit, und Chlornatrium schneller als Natriumsulfat. Die Ausfuhr durch den Harn erreicht auch schnell ihr Maximum und fällt dann bedeutend, bleibt aber dauernd erhöht. Die relative Diurese in verschiedenen Zeitabschnitten ist ziemlich regelmässig; absolut ist sie aber bei den einzelnen Thieren sehr verschieden. Die Vermehrung der Blutmenge, sowie die zur Rückkehr zur Norm nöthige Zeit weist auch grosse Abweichungen auf. Die Blutmenge kann für kurze Zeit beträchtlich vermehrt sein.

Die moleculäre Zusammensetzung des Serums zeigt aber nur kleine, kurzdauernde Abweichung. Dies wird durch die rasche Zufuhr von nicht injicirten Molecülen bedingt. Je nach der Geschwindigkeit dieser Zufuhr und der, mit welcher das injicirte Salz die Gefässe verlässt, mag die moleculäre Concentration des Serums für kurze Zeit sich um ein weniges vermehren oder vermindern.

Die Zusammensetzung des Harnes zeigt eine moleculäre Concentration an anorganischen Salzen, welche der Concentration des Serums an gesammten Molecülen gleich ist. Diese anorganischen Molecüle bestehen meistens aus dem eingeführten Salz. Doch reisst Chlornatrium andere Salze in etwas grösserer Concentration mit, als sie sich im Serum befinden, während nach Natriumsulfat der Harn beinahe ganz chlorfrei ist. Die absolute Concentration an organischen Bestandtheilen hat in den verschiedenen Versuchen nichts Constantes. Relativ verhält sie sich zuerst umgekehrt wie die Diurese, geht ihr aber später parallel.

Diese Resultate stehen mit der folgenden Auffassung im Einklang:

Die durch die Einführung der Flüssigkeit bedingte Plethora bringt durch erhöhten Druck in den Capillaren eine Vermehrung der gewöhnlichen Filtrationsprocesse zu Stande. Dies macht sich zuerst

gegen die Gewebe geltend. Wegen ihres erhöhten Partialdruckes verlassen die eingeführten Molecüle die Gefässe rascher als die Flüssigkeit. Im Austausch dafür, sowie wegen erhöhten Lymphflusses und Stoffwechsels treten andere Molecüle in das Serum ein.

Der durch die Filtration in die Glomeruli ausgeschiedene Harn ist frei von organischen Substanzen, also hypotonisch. Durch osmotischen Austausch bringt er seine Gasammtconcentration mit Erhöhung seines Salzgehaltes zu der des Serums. Durch irgend einen Mechanismus wird er aber verhindert, Chlormolecüle über einen gewissen Grad aus dem Organismus zu entfernen. Seine organischen Bestandtheile erhält er durch secretorische Thätigkeit. Später bleibt seine Ausscheidung durch von Hydrämie bedingter Reizung erhöht.

Es ist meine Absicht, diese Untersuchungen mit äquimoleculären Lösungen anderer Salze in nächster Zeit fortzusetzen, um zu sehen, ob sie denselben Gesetzen folgen.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die chemische Natur des Ricins.

Von

Dr. **Martin Jacoby,**
Assistenten des Institutes.

(Mit 1 Abbildung.)

Ueber die chemischen Eigenschaften des Giftstoffes der Ricinuspflanze ist nur wenig bekannt. Eine gewisse Orientirung über die Reactionen dieser Substanz ist aber aus naheliegenden Gründen wünschenswerth, auch unter der Voraussetzung, dass vorläufig eine Reindarstellung und eine Aufklärung der Constitution noch nicht zu erwarten ist. Auch wird es möglich sein, zu der viel discutirten Frage der Zugehörigkeit des Ricins zu den Eiweisskörpern Stellung zu nehmen.

Zunächst sei das wiedergegeben, was an chemischen Daten über das Ricingift in der Litteratur vorliegt, daran werden sich dann eigene Beobachtungen anschliessen.

I. Litteratur.

Die älteren Angaben über die Natur des Ricingiftes, welche in keinem näheren Zusammenhang mit dem Inhalt dieser Mittheilung stehen, finden sich bei Stillmark[1]) ausführlich zusammengestellt. Die erste hier interessirende Arbeit stammt von Dixson aus Schmiedeberg's Laboratorium.

Dixson[2]) fand, dass ein salzsaurer Auszug des Ricinussamens, mit kohlensaurem Natron versetzt, einen giftigen Niederschlag liefert; eine bessere Ausbeute ergab eine Fällung des wässrigen Auszuges mit Alkohol. Fractionirte Fällung mit Alkohol führte nicht weiter. Ein etwas reineres Präparat wurde durch Versetzen des wässrigen Auszuges mit Bleiessig und Ammoniak und nachherigem Fällen des entbleiten Filtrates mit Alkohol erhalten. Dieser Niederschlag war giftig und enthielt viel Eiweiss. Ein Glykosid, das sich im Samen fand, erwies sich als ungiftig.

Stillmark machte dann im Laboratorium von Kobert eine

1) Stillmark, Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Bd. III.

2) Dixson's Arbeit ist mir zwar im Original nicht zugänglich (Australian Medical Gazette 1887), wohl aber durch ein genaues Referat in der Arbeit von Cushny (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI).

Reihe wichtiger Beobachtungen über die chemische Natur des Ricinusgiftes, die neben der Bestätigung älterer Untersuchungen vieles Neue brachten.

Das Gift liess sich aus dem Samen mit destillirtem Wasser extrahiren, aus dem Extract unvollständig mit kohlensaurem Natron oder essigsaurem Blei, vollständig mit Essigsäure und Ferrocyankalium ausfällen. Auch durch 10 procent. Kochsalzlösung konnte das Gift ausgezogen und dann durch Essigsäure, namentlich aber durch Magnesium- und Natriumsulfat ausgefällt werden. Fast vollständig wurde es bereits durch Sättigung mit Magnesiumsulfat gewonnen und konnte durch Dialyse vollkommen von dem Salz getrennt werden, da es gar nicht durch Pergament diffundirte. Ferner konnte Stillmark das Gift mit sehr verdünnter Natronlauge ausziehen und dann mit Essigsäure niederschlagen, mit verdünnten Säuren extrahiren und es dann mit Ferrocyankalium fällen oder auch mit Glycerin ausziehen und mit Alkohol fällen.

Beim Kochen wurde das Ricin fast augenblicklich unwirksam, während durch trockenes Erhitzen auf 110° das in den Samen eingeschlossene Gift nicht zerstört wurde. — Gegen Alkohol und Aether war das Gift widerstandsfähig, wenigstens wurde es erst nach langem Stehen unter Alkohol unwirksam.

Die wirksamen Lösungen gaben deutlich die Eiweissreactionen, sie enthielten kein diastatisches Ferment, durch Verdauungsfermente wurde das Ricin nur langsam angegriffen [1]). Mit Wasserstoffsuperoxyd mehrere Stunden versetzte Ricinlösungen gaben noch die von Stillmark entdeckte Blutreaction.[2])

Die Resultate seiner chemischen Untersuchungen präcisirt Stillmark dahin: „Das Ricin ist ein Eiweisskörper, eine sogenannte Phytalbumose und gehört zu der Gruppe der ‚ungeformten‘ Fermente“.

Tichomiroff[3]) fand im Laboratorium von Kossel, dass Ricin durch Nucleïnsäure ausgefällt wird, ohne an Giftwirkung abzunehmen.

Schmiedeberg äussert sich in der dritten Auflage seines Lehrbuches (1895) folgendermaassen:

„Die giftige Substanz ist an verschiedene Eiweissstoffe gebunden und wird deshalb von manchen Autoren für eine Albuminsubstanz gehalten. Sie wird schon durch Kochen mit Wasser, noch leichter unter der Einwirkung von Alkalien unwirksam und ist daher wohl ein Anhydrid, welches durch die Umwandlung in das Hydrat seine Wirksamkeit verliert.“

Cushny[4]) hat im Jahre 1890 im Laboratorium von Schmiede-

---

1) Dahin resumirt Stillmark seine Versuche. Ueber seine Beobachtungen in Bezug auf Trypsinwirkung wird später noch berichtet.

2) Ueber die Blutreaction finden sich bei Stillmark eine Reihe von chemischen Notizen.

3) Tichomiroff, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXI. 1895.

4) Cushny, Ueber das Ricingift. Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität von Michigan in Ann Arbor. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. 1898.

berg die chemische Prüfung des Ricins wieder aufgenommen. Trotz mannigfacher Variirung der Versuchsanordnung gelang es ihm nicht, das Gift vom Eiweiss zu trennen. Die concentrirten Giftlösungen gaben immer Biuretreaction und Cushny weist mit Recht darauf hin, dass ihr Ausbleiben in verdünnten Ricinlösungen nichts gegen die Eiweissnatur beweise, weil bei der ungemein grossen Giftigkeit des Ricins die Lösung eine so geringe Concentration der Giftsubstanz aufweisen könnte, dass selbst diese empfindliche Reaction versagt. Concentrirte Cushny die Ricinlösungen, so trat die Biuretreaction immer unzweifelhaft auf. Sein Schluss geht dahin: „Das Ricinusgift ist entweder selbst ein Eiweisskörper oder befindet sich wenigstens mit dem Eiweiss in einer Verbindung, aus der es durch die gewöhnlichen Methoden nicht frei zu machen ist.“

Auch Cushny discutirt die Frage, ob das Ricin ein Ferment ist. Einen Hinweis darauf sieht er in der minimalen, wirksamen Dosis und der Incubationszeit, jedoch betont er ausdrücklich, dass sich andere Gifte, die sicher nicht Fermente sind, ähnlich verhalten. Auch macht er darauf aufmerksam, dass die Zerstörung durch die Siedehitze nicht ein Beweis für die Fermentnatur sei, da giftige Eiweisskörper durch Hitzecoagulation unlöslich und so unwirksam werden könnten. Die Blutwirkung des Ricins allein spreche für einen fermentativen Vorgang, und es liege daher kein Grund vor, das Ricin als etwas anderes aufzufassen als einen Eiweisskörper, der sich von den anderen nur durch seine Giftigkeit unterscheidet.

Ueber das Verhalten des Ricins gegen Salze gelangte Cushny zu ähnlichen Resultaten wie Stillmark. Nur fand er, dass Magnesiumsulfat das Gift nicht fast vollständig, sondern vollständig ausfällt, weshalb er es zu den Globulinen rechnet. Mehrfach umgefällte Ricin-Globulinlösungen konnten in der Kälte Monate lang mit Thymol ohne Zersetzung aufbewahrt werden.

Die Beobachtung Stillmark's, dass Ricin leicht von Niederschlägen mitgerissen wird, konnte Cushny bestätigen und erweitern. Wenn durch Blutserum, dem Ricin zugesetzt war, ein Kohlensäurestrom geleitet wurde, so fiel das Gift mit dem entstehenden Niederschlag zusammen aus und konnte durch Auswaschen nicht aus dem Niederschlage entfernt werden, während Ricinlösungen ohne Blutserumzusatz durch Kohlensäure nicht getrübt werden. Aus Ricinlösungen, die mit Salzsäure keine Trübung mehr gaben, konnte nach Zusatz von Eiereiweiss das Gift in wirksamer Form ausgefällt werden. An Fibrin haftet das Gift so fest, dass es nur durch Soda entfernt werden kann. Erzeugt man in einer Ricinlösung einen Niederschlag von Baryumcarbonat durch successives Eintragen von Barythydrat und Kohlensäure, so geht das Gift in den Niederschlag. — Ausser dem Ricin-Globulin fand Cushny im Ricinussamen eine ungiftige, diffusible Albumose.

In einer Arbeit aus dem hiesigen Laboratorium berichtet Franz Müller[1]) die interessante Beobachtung, dass 24 stündige Trypsinverdauung die Giftigkeit des Ricins in keiner Weise herabsetzt; eine Trennung von Eiweisskörpern wurde damit nicht erzielt. Im Uebrigen lag die chemische Untersuchung des Ricins nicht im Rahmen der Arbeit.

Nach alledem ist das Ricinusgift, wenn wir das Wesentliche zusammenfassen, ein in schwachen Salzlösungen löslicher Körper, der etwa bei ähnlicher Salzconcentration wie die Globuline ausgesalzen wird, durch Eiweissfällungsmittel gefällt und mit Niederschlägen leicht mitgerissen wird. Das Gift dialysirt nicht und wird durch Kochen zerstört. Eine Trennung von Eiweiss liess sich mit den bisherigen Methoden nicht erzielen.

Mit diesen aus der Litteratur zu entnehmenden Eigenschaften ist die Colloidnatur des Ricins sehr wahrscheinlich gemacht, ein Beweis für die Eiweissnatur ist jedoch in keiner Weise erbracht.

Ob das Ricin fermentative Wirkungen entfalten kann, braucht nicht ausführlich erörtert zu werden. Denn es ist zur Zeit die Frage, ob eine Substanz, die im Wesentlichen durch typische Giftwirkungen charakterisirt ist, zu den Fermenten zu zählen ist, gar nicht einer experimentellen Prüfung zugänglich. Mit vollem Recht hat Cushny hervorgehoben, dass Ricin nur in solchen Eigenschaften mit Fermenten übereinstimmt, welche (wie z. B. das Mitgerissenwerden) auch nicht-fermentativen Substanzen zukommen. Vielfach handelt es sich eben nur um allgemeine Eigenschaften colloider Substanzen. Ebensowenig kann man heute noch einen Beweis für die Fermentnatur des Ricins darin erblicken, dass nach Schaer[2]) in den Ricinpräparaten, welche die Firma Merck nach den Angaben von Kobert und Stillmark darstellt, sich ein katalytisches, Wasserstoffsuperoxyd spaltendes Agens findet, welches durch Blausäure in seiner Wirkung ganz wie gewisse Fermente gehemmt wird. Diese Beobachtungen zeigen, dass im Ricinussamen ein derartiges katalytisches Agens vorkommt; ob die katalytische Wirkung irgendwie mit der Giftwirkung in Beziehung steht, ist mindestens zweifelhaft.

II.

Als Ausgangsmaterial für die eigenen Versuche diente das von Merck (Darmstadt) nach den Vorschriften von Kobert hergestellte Ricin, von dem die Firma in dankenswerther Weise eine grössere

---

1) Müller, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLII. 1899.
2) Schaer, Festschrift für Nägeli und Kölliker. Zürich 1891.

Portion zur Verfügung stellte. Nach einer Angabe von Kobert[1]) aus jüngster Zeit wird das Merck'sche Handelsproduct folgendermaassen gefertigt:

„Die pulverisirten Samen werden mit Aether, dann auch noch mit Alkohol erschöpft, um Fette, Lecithin, Cholesterin, Alkaloide u. s. w. zu beseitigen, endlich mit 11 procent. Kochsalzlösung bei 37—40° C. 24 Stunden macerirt und das Filtrat der Maceration durch Eintragen von Ammonsulfat bis zur Sättigung gefällt. Der Niederschlag wird bei Stubentemperatur getrocknet und kann so jahrelang aufbewahrt werden, wobei er allerdings allmählich unlöslich und unwirksam wird. Will man das dem Niederschlag noch reichlich anhaftende Chlornatrium und Ammonsulfat entfernen, so kann man dies durch Dialyse, denn unsere Substanz dialysirt nicht."

Zunächst war es nöthig, die Fällungsgrenzen des Ricins bei der Aussalzung mit Ammonsulfat festzustellen. Derartige Beobachtungen sind darum von Interesse, weil wir aus verschiedenen Gründen annehmen dürfen, hier Eigenschaften vor uns zu haben, die dem Giftstoff selbst zukommen. Sodann aber sind diese Versuche nöthig als Vorläufer für die Isolirung.

Versuch: 0,06 g Merck'sches Ricin werden in 75 ccm 10 procentiger Kochsalzlösung und 25 ccm Glycerin gelöst. 0,85 ccm dieser Lösung tödten in 24—36 Stunden 1 Kilo-Kaninchen unter typischen Symptomen und entsprechendem Sectionsbefund.

10 ccm der Lösung werden mit gesättigter Ammonsulfatlösung nacheinander auf $^1/_{10}$ Sättigung (Fraction I), $^6/_{10}$ (II) und $^8/_{10}$ (III) Salzsättigung gebracht. Die Niederschläge werden durch Zusatz von Wasser mit Hilfe des auf dem Filter verbliebenen Ammonsulfatrestes gelöst, durch erneuten Zusatz der entsprechenden Menge Salzlösung wieder ausgefällt und schliesslich in 20 ccm einer Glycerin-Kochsalzlösung (10 Proc.) gelöst.

Fraction I —$^1/_{10}$.	Fraction II $^1/_{10}$—$^6/_{10}$	Fraction III $^6/_{10}$—$^8/_{10}$
5 ccm tödten nicht ein 1600 g schweres Kaninchen, also über 3 ccm nicht 1 Kilo Kaninchen.	1 ccm tödtet in 24 Stunden ein 1190 g schweres Kaninchen mit typischem Sectionsbefund; also 0,8 ccm für 1 Kilo tödtlich.	10 ccm bewirken bei einem Kaninchen von 1662 g nur locale Reizung.

Bei Weitem der grösste Theil des Giftes ist also in die Fraction II ($^1/_{10}$—$^6/_{10}$) gegangen, an Wirksamkeit mehr, als theoretisch zu erwarten war, in die beiden anderen nur Spuren, die bei Aussalzungsversuchen nicht zu berücksichtigen sind. — Es hat den An-

1) Kobert, Sitzungsberichte der naturforschenden Gesellschaft zu Rostock (Anhang zum Arch. des Vereins der Freunde der Naturg. in Mecklenburg. 1900. Nr. 3. 25. Mai.)

schein, als ob sich nach oben hin die Grenze würde noch enger ziehen lassen. Besondere Versuche in dieser Richtung waren aber nicht nöthig, weil das Resultat eine Bestätigung der von Stillmark zuerst gefundenen und von Cushny genauer festgestellten Thatsache darstellt, dass bereits Magnesiumsulfat das Gift aussalzt.

Versetzt man eine nach den Vorschriften von Kobert und Stillmark angefertigte Ricinlösung mit Wasserstoffsuperoxyd, so entsteht, wie zuerst Schaer beobachtet hat, unter Gasbildung eine starke Trübung, die sich allmählich als flockiger Niederschlag absetzt. Wie schon erwähnt, hat Stillmark die agglutinirende Wirkung auf Blut noch bei Ricinlösungen angetroffen, welche 3 Stunden vorher mit Wasserstoffsuperoxyd gemischt worden waren. Es fiel mir nun auf, dass wenigstens die eiweisshaltigen Ricinlösungen nur ganz unbedeutend und sehr langsam in ihrer Giftigkeit durch den Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd geschädigt werden. Man kann den entstehenden Niederschlag ohne erheblichen Giftverlust abfiltriren.

Versuch: 0,1 g Ricin (Merck) wird in 50 ccm 10 procent. Kochsalzlösung gelöst am 23. Juli.

A. Von dieser Lösung werden 20 ccm mit 10 ccm Wasserstoffsuperoxydlösung (ca. 3 Proc. — Präparat von Merck „pro analysi, schwefelsäurefrei“, es reagirt sauer) versetzt, nach einigen Stunden filtrirt, das Filtrat auf 40 ccm mit Wasser aufgefüllt.

B. 20 ccm der Lösung werden mit Wasser auf 40 ccm aufgefüllt. — In 1 ccm also 1 mg Ricin.

A mit H_2O_2 behandelt 40 ccm.	B ohne H_2O_2 40 ccm.
23. Juli Nachm. 4 Uhr erhält ein Kaninchen von 1075 g 1 ccm subcutan.	23. Juli Nachm. 4 Uhr erhält ein Kaninchen von 1035 g 1 ccm subcutan.
24. Juli 1077 g — 25. Juli todt gefunden.	24. Juli 1027 g — Abends 8 Uhr todt — 1005 g.
Sectionsbefund ganz typisch.[1]	Sectionsbefund ganz typisch.
25. Juli Morgens 10 Uhr erhält ein Kaninchen von 1065 g 0,5 ccm subcutan.	25. Juli Morgens 10 Uhr erhält ein Kaninchen von 975 g 0,5 ccm subcutan — todt 8 Uhr Abends.
26. Juli 938 g, todt um 11 Uhr Vormittags.	26. Juli todt gewogen 840 g.
Sectionsbefund ganz typisch.	Sectionsbefund typisch.

1) Als typischen Sectionsbefund sehe ich in Uebereinstimmung mit allen Autoren an: den Darmbefund (Schwellung und Röthung der Peyer'schen Plaques, Blutungen), Schwellungen der retroperitonealen Lymphdrüsen, daneben sulzige Nekrose der Injectionsstelle.

Versuch: 10 ccm einer Ricinlösung (1 ccm = 1 mg) werden am 8. Februar mit 1 ccm einer Wasserstoffsuperoxydlösung (Präparat von Merck „30 Proc. absolut chemisch rein" — reagirt neutral) versetzt, nach einigen Stunden wird filtrirt, zum Filtrat ein Tropfen Lebersaft zur Entfernung des überschüssigen H_2O_2 gethan, dann auf 20 ccm mit Wasser aufgefüllt. In 1 ccm ist also, wenn kein Gift zerstört ist, 0,5 mg, das ist die pro Kilo Kaninchen tödtliche Dosis zu erwarten.

Davon erhält am 9. Februar Vormittags ein Kaninchen von 880 g 0,8 ccm, am 10. Februar wird es todt gefunden. Das Gewicht beträgt 748 g, der Sectionsbefund ist typisch.

Von einer Ricinlösung (1 ccm = 0,5 mg) erhält am 8. Februar Nachmittags ein Kaninchen von 1060 g 1,05 ccm subcutan. Am 9. Februar wiegt es 1045 g, am Nachmittag ist es todt. Bei der Section wiegt es 985 g, der Befund ist undeutlich.

Aus diesen Versuchen ist zu entnehmen, dass jedenfalls keine erhebliche Zerstörung des Ricins stattgefunden hat. Es dürfte demnach das Wasserstoffsuperoxyd einen in der Lösung befindlichen indifferenten Eiweisskörper[1]) intensiver beeinflussen als das Gift. Es gelingt so bereits auf einfache Weise, das Ricin von einem Theil des anhaftenden Eiweisses zu befreien.

Das hochgiftige Filtrat einer H_2O_2-Fällung wurde von Neuem mit H_2O_2 versetzt, wobei weder Trübung noch Gasentwicklung auftrat. Als dann bei $^6/_{10}$ Sättigung mit Ammonsulfat ausgesalzen wurde, trat gleichzeitig mit dem Entstehen des Niederschlages eine intensive Gasentwicklung auf. Während das Ausgangsmaterial genügend Gift enthielt, um 2000 Kilo Kaninchen zu tödten, waren jetzt nur Spuren Gift noch vorhanden, welche für Mäuse tödtlich waren.

Das gereinigte Ricin, von dem später die Rede sein wird, giebt mit H_2O_2 keinen sichtbaren Niederschlag, es tritt aber deutliche Gasentwicklung auf und das Gift wird schnell zerstört.

Bemerkenswerth ist, dass bei dieser partiellen Eiweissausfällung die giftige Substanz, welche nach den interessanten Beobachtungen Stillmark's und namentlich Cushny's mit Niederschlägen sehr leicht mitgerissen wird, nicht mit in den Niederschlag geht, was gut damit harmonirt, dass Ricin einer fractionirten Aussalzung zugänglich ist. Für später zu erörternde Fragen wird man im Auge behalten müssen, dass es bei dem Vorgang des Niederreissens, wie auch Erfahrungen auf anderen Gebieten lehren, sehr auf die Natur des fällenden Agens ankommt.[2])

---

1) Durch Schulz (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIX) ist festgestellt, dass man durch Wasserstoffsuperoxyd Eiweisslösungen bis zum Verschwinden der Biuretreaction verändern kann.

2) Nebenher seien ähnliche Beobachtungen an Leberfermenten angeführt. Wenn man einen Leberextract mit Wasserstoffsuperoxyd versetzt, so entsteht, wie

Auf das Verhalten des Ricins gegen Fermente soll etwas genauer eingegangen werden, da für die Isolirung des Ricins neben der fractionirten Aussalzung, wie später sich zeigen wird, sich die Resistenz gegen Trypsin als besonders wichtig erwies.

Stillmark hat zwei hier zu erwähnende Versuche angestellt. In dem einen war eine grössere Ricinquantität nach 18 stündiger Einwirkung eines Pankreasauszuges noch stark wirksam, in einem zweiten wurden 5 mg Ricin genau so behandelt und erwiesen sich dann bei einer Katze bei intravenöser Application als ungiftig. Stillmark's Schluss geht dahin, dass Behandlung mit Pankreasauszug die Giftwirkung stark abschwächt, ja aufhebt.

Im ersten Versuch starb das Versuchsthier bereits in der 9. Stunde, jedoch sieht Stillmark darin kein Hinderniss für seinen Schluss, weil der Sectionsbefund negativ war. Nun muss aber auf Grund eigener Beobachtungen bemerkt werden, dass häufig bei Thieren, die mit grösseren Quantitäten einer Giftlösung gespritzt wurden und sehr schnell starben, der typische Darmbefund vermisst wurde, während bei Thieren, die kleinere Dosen derselben Lösung erhielten und erst in 24—48 Stunden starben, die typischen Bilder nachgewiesen werden konnten. Die Thiere können durch das Gift getödtet werden, ehe es zur Ausbildung der Veränderungen am Darm kommt.

Im vorigen Capitel wurde bereits auf die von Müller mitgetheilte Beobachtung hingewiesen, wonach 24 stündige Trypsinverdauung die Giftigkeit des Ricins in keiner Weise herabsetzt, in Kobert's[1]) oben citirtem Vortrag aus jüngster Zeit (25. Mai 1900) findet sich der Vermerk: „Verdauung im Brütschrank mit Hülfe von Trypsin und Papayotin schwächt Abrin, Ricin und Crotin nicht.“

Da in kurzer Zeit viele Eiweisskörper von Trypsin nur wenig angegriffen werden, so war es von Interesse, festzustellen, dass auch wochenlange Digestion mit Trypsin das Ricin quantitativ unverändert giftig lässt[2]), während Eiweiss namentlich nach den Untersuchungen aus den Laboratorien von Hofmeister und Kossel bis auf Spuren aufgespalten wird. Allerdings darf man allein aus dem Verhalten gegen Trypsin keinen bindenden Schluss über die Eiweissnatur des Ricins ableiten wollen, da ja nicht alle Eiweisssubstanzen sich gleichmässig verhalten, umgekehrt auch nicht-eiweissartige Substanzen durch Trypsin gespalten werden.

---

wohl bekannt, neben der Gasentwickelung ein Niederschlag. Filtrirt man von diesem ab, so kann das klare Filtrat Salicylaldehyd oxydiren und neu hinzugethanes H_2O_2 unter Trübung zersetzen. Fährt man mit dem Zusatz von H_2O_2 zu den klaren Filtraten fort, so gelangt man zu einem Punkt, wo weder Trübung noch Gasentwicklung bei Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd zu beobachten ist.

1) Kobert, Sitzungsber. d. Naturforsch. Gesellschaft zu Rostock. 1900. Nr. 3.

2) Belege dafür später.

Dieses Verhalten gegen Trypsin, welches das Ricin bereits in einen gewissen Gegensatz zu den eigentlichen Eiweisskörpern stellt, hat durchaus Analogien im Verhalten anderer Colloide (z. B. der Fermente).

Auch bei Monate währender Einwirkung von Papayotin blieb die Giftigkeit und Aussalzbarkeit des Ricins ungeändert. — Auf kleinere Unterschiede kann dabei natürlich kein Gewicht gelegt werden (Verluste bei der Darstellung, Substanzen aus dem verwendeten Papayotinpräparaten u. s. w.).

Versuch: 20 ccm einer Ricinlösung, von der 0,1 ccm im September 1 Kilo-Kaninchen schnell tödtete, wurde vom 5. November bis 8. Januar im Brütschrank bei neutraler Reaction mit 1 g Papayotin und 100 ccm Wasser zusammengebracht. Dann wird bei $^6/_{10}$ Sättigung mit Ammonsulfat ausgesalzen, der Niederschlag gewaschen, wieder gelöst, wieder ausgefällt, gewaschen und schliesslich in 20 ccm einer 10 procent. Kochsalzlösung gelöst.

Am 1. Februar Nachmittags erhält ein Kaninchen von 935 g 0,1 ccm von dieser Lösung, dasselbe wird am 7. Februar Morgens todt gefunden. Der Sectionsbefund ist typisch.

III.

Die Fällungsgrenzen gegen Ammonsulfat und die Resistenz gegen Trypsin wurde nun die Basis für Isolirungsversuche des Ricins. Da das Gift bei $^6/_{10}$ Sättigung bereits ausfällt, Trypsin aber erst bei vollkommener Ammonsulfatsättigung, so war es möglich, Trypsin zu benutzen, welches durch geeignete Vorbehandlung von allen Substanzen, die bis $^6/_{10}$ Sättigung fallen, befreit war, und es nach Beendigung der Verdauung vom Ricin zu trennen.

Das Trypsinpräparat wurde für den besonderen Zweck dieser Arbeit auf folgende Weise hergestellt:

Bauchspeicheldrüsen vom Rind wurden vom Schlachthaus bezogen, über Nacht kühl gehalten, dann zerhackt und mit Toluolwasser bei Brütschranktemperatur der Autolyse überlassen. Nach einigen Wochen wurde von dem ungelösten Rückstande abfiltrirt, das Filtrat weiter im Brütschrank belassen. Nach einigen Monaten wurde die Digestionsflüssigkeit mit Ammonsulfat so versetzt, dass eine Salzconcentration von $^{65}/_{100}$ erreicht wurde, nach mehrstündigem Stehen filtrirt, das Filtrat mit Ammonsulfat gesättigt. Der Niederschlag, der dabei entstand, wurde mit gesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen und dialysirt, dann in 1 procent. Kochsalzlösung gelöst.

Die erhaltene Lösung wirkte stark eiweissverdauend.

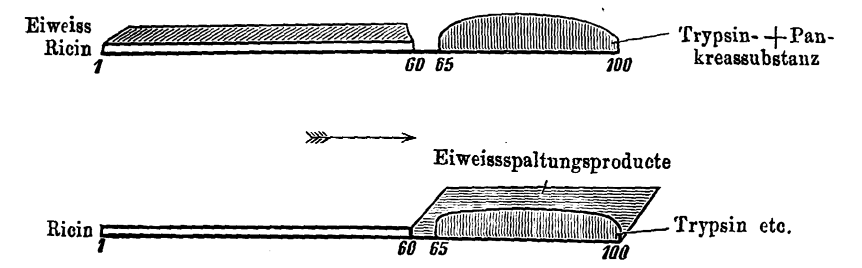
Das käufliche Ricin wurde durch mehrmaliges Aussalzen mit Ammonsulfat bei $^6/_{10}$ Sättigung und erneutem Lösen von etwaigen verunreinigenden Eiweisskörpern und Spaltungsproducten vorläufig

befreit, soweit solche erst bei höherer Salzconcentration ausgefällt werden.

Dann wurde Ricin und Trypsin unter Toluolzusatz etwa 5 Wochen bei neutraler Reaction im Brütschrank zusammengebracht. In kürzerer Zeit war zwar bereits die Quantität des Eiweisses wesentlich vermindert, aber die Biuretreaction noch deutlich. Natürlich lässt sich nicht mit Bestimmtheit angeben, wie lange man die Trypsineinwirkung ausdehnen soll, da es dabei auf die Menge des Ricins und auf die Wirksamkeit des Trypsins ankommen wird, man stellt zweckmässig mehrere Flaschen nebeneinander auf und entnimmt von Zeit zu Zeit Proben.

Nach Beendigung der Digestion wird Ammonsulfatlösung bis zu 60 Proc. Sättigung zugefügt, der sehr geringfügige Niederschlag nach mehrstündigem Stehen abfiltrirt, mit entsprechender Salzlösung gewaschen, mehrfach umgefällt und schliesslich in 10 procent. Kochsalzlösung gelöst.

Die dieser Versuchsanordnung zu Grunde liegende Ueberlegung lässt sich vielleicht am besten an der Hand eines Schemas veranschaulichen:



Auf einer Linie tragen wir die Concentration mit Ammonsulfat von 1—100 auf. Da das Ricin schon unter $^{6}/_{10}$ Sättigung vollkommen ausgesalzen wird, so ist bei Beginn des Versuches das Gift in dem Schema von 1—60 einzuzeichnen; von 65 an ist hingegen das Trypsin einzutragen.

Am Schluss des Versuches war zu erwarten, dass das Gift, wenn es durch Trypsin nicht angegriffen wird, seine Aussalzungsgrenzen nicht geändert haben wird; das Trypsin dürfte sich auch wie vorher verhalten, das Eiweiss wird in Spaltungsproducte zerfallen, welche voraussichtlich im Schema mehr oder weniger im Sinne des Pfeiles sich verschieben.

Das früher das Ricin begleitende Eiweiss wandert somit in Form seiner Spaltungsproducte aus den Fällungsgrenzen des Giftes hinaus.

und diese Anordnung ermöglichte es daher, ein hochwirksames, eiweissfreies Ricin zu gewinnen.

IV.

Zum Schluss mögen nun noch die Daten eines Isolirungsversuches wiedergegeben werden und dann das Verhalten des reinen Ricins mit dem des Ausgangsmateriales verglichen werden.

Versuch: 1 g Ricin (Merck) wird in 10 procent. Kochsalzlösung gelöst, bei $^6/_{10}$ Sättigung mit Ammonsulfat ausgefällt, gewaschen, gelöst, wieder ausgefällt, gewaschen, gelöst, dialysirt und schliesslich in 50 ccm 10 procent. Kochsalzlösung gelöst.

20 ccm dieser Lösung werden vom 7. November bis 13. December mit 100 ccm Trypsinlösung und einigen Cubikcentimetern Toluol bei neutraler Reaction im Brütschrank gehalten.

Nunmehr wird wieder soviel Ammonsulfat in gesättigter Lösung hinzugethan, dass $^6/_{10}$ Sättigung erreicht wird, dann wurde wie oben verfahren, nur wurde nicht dialysirt, und schliesslich der Niederschlag in 20 ccm einer 10 procent. Kochsalzlösung gelöst. Giftigkeit quantitativ erhalten, Eiweissreactionen verschwunden. (s. Tabelle unten).

Unser Ausgangsmaterial bestand in einer möglichst concentrirten Ricinlösung: 1 ccm enthielt 0,02 g Merck'sches Ricin = der schnell tödtenden Dosis für 40 Kilo Kaninchen. Diese hohe Giftconcentration blieb bei der Reinigung völlig erhalten. Die durchaus berechtigte Warnung Cushny's, auf das Fehlen der Biuretreaction in verdünnten, noch giftigen Lösungen nichts zu geben, ist also beherzigt worden. Die Concentration ist eine so hohe, dass das Ausgangsmaterial eine trübe Flüssigkeit darstellt, die beim Stehen einen Niederschlag absetzt, der beim Schütteln wieder verschwindet.

Zur Beurtheilung einiger Reactionen sei im Voraus bemerkt, dass sich in den Lösungen etwas Ammonsulfat neben Kochsalz befand. Mehrfaches Umfällen des käuflichen Ricins hatte nur insofern Einfluss, als nachher durch Bleiacetat und Natronlauge kein bleischwärzender Schwefel mehr nachweisbar war.

Vergleich des mehrfach bei $^6/_{10}$ Sättigung ausgesalzenen Ricins mit dem durch Trypsin gereinigten Ricin.

Ausgangsmaterial	Durch Trypsin gereinigtes Gift:
Giftconcentration:	
1 ccm = 40 schnell tödtliche Dosen pro Kilo Kaninchen.	1 ccm = 43 schnell tödtliche Dosen pro Kilo Kaninchen
Agglutinationswirkung auf rothe Blutkörperchen:	
maximal.	maximal.
Löslichkeit in 10 procent. Kochsalzlösung:	
Opake Lösung, aus der sich beim Stehen sofort ein dicker Niederschlag ausscheidet.	Wasserklare Lösung, die nach Wochen einen minimalen Bodensatz absetzt.

Fällungsgrenze bei Aussalzung:	
Bei 6/10 Salzsättigung mit Ammonsulfat wird das Gift ausgesalzen, die Fällung ist reichlich.	Aussalzung bei 6/10 Ammonsulfatsättigung, geringfügige Trübung.
Concentration bei Brütschranktemperatur:	
Typischer Eiweissrückstand neben Salzkrystallen.	Nur Salzkrystalle sichtbar.
Trypsineinwirkung:	
Wird nicht zerstört.	Das nach Trypsineinwirkung durch Aussalzung isolirte Gift wird durch Trypsin schnell zerstört. Setzt man dagegen zu einem ungereinigten Ricin-Trypsingemisch nach einiger Zeit der Einwirkung neues Trypsin, so bleibt das Gift unzerstört.
Einwirkung von Siedehitze:	
Ausscheidung eines dicken, flockigen Niederschlages. Die Giftigkeit wird sehr erheblich abgeschwächt.	Vielleicht Andeutung einer Opalescenz. Das gereinigte Gift scheint weniger an Wirksamkeit zu verlieren als das Ausmaterial.[1]
Verhalten bei der Dialyse:	
Dialysirt nicht.	Dialysirt nicht in 24 Stunden.
Einwirkung von H_2O_2:	
Niederschlag, Gasentwicklung, sehr langsame Zerstörung, beim Abfiltriren des Niederschlages im Filtrat das Gift.	Kein sichtbarer Niederschlag. Gasentwicklung. Sehr schnelle Zerstörung.
Biuretreaction:	
Aeussert intensive Roth-Violettfärbung.	Reinblau, auch bei Concentration von 1 ccm = 100 tödtliche Dosen pro Kilo Kaninchen.
Millon's Reagens:	
Nur weisser Niederschlag.	Nur weisser Niederschlag.
Reaction v. Adamkiewicz:	
Prächtige Violettfärbung.	negativ.
Reaction v. Molisch:	
Negativ.	—
Xanthoproteinreaction:	
Intensiv.	negativ.
Sublimat:	
Starker Niederschlag.	Keine sichtbare Trübung.
Platinchlorid:	
Starker Niederschlag.	Keine sichtbare Trübung.
Pikrinsäure:	
Starker Niederschlag.	Keine sichtbare Trübung.
Gerbsäure:	
Starker Niederschlag.	Geringe, aber deutliche Trübung.

1) Ob es sich noch qualitativ nach dem Kochen um das gleiche Gift handelt, muss vorläufig unentschieden bleiben.

	Jodquecksilber-Jodkalium:
Starker Niederschlag.	Geringe, aber deutliche Trübung.
	Phosphorwolframsäure:
Starker Niederschlag.	Starker Niederschlag.[1]
	Phosphormolybdänsäure:
Starker Niederschlag.	Starke, flockige Fällung.[1]

Das gereinigte Ricin hat also seine typische Giftigkeit voll bewahrt, ebenso sein Agglutinationsvermögen für rothe Blutkörperchen. Damit ist nur erwiesen, dass beide Wirkungen an Substanzen gebunden sind, welche von den Eiweisskörpern zu trennen sind. Ob sie, wie Stillmark und Kobert wollen, identisch sind, oder wie Cushny und Müller angeben, trennbar, lässt sich durch unsere Versuche nicht entscheiden. Inwiefern das gereinigte Gift seinen Colloidcharakter bewahrt hat, muss noch weiter untersucht werden. Die Eiweissreactionen sind verschwunden, auch bei hoher Concentration des Giftes. Das reine Gift ist in Lösungen haltbar, was vorläufig für den Zeitraum von einigen Wochen ermittelt werden konnte. Bemerkenswerth ist, dass das reine, isolirte Ricin durch Trypsin und Wasserstoffsuperoxyd leicht zerstört wird, während es in eiweisshaltiger Lösung gegen Trypsin resistent ist und von Wasserstoffsuperoxyd nur langsam angegriffen wird.

Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, die Isolirungsversuche an dem gereinigten Gift fortzusetzen, wobei zugleich festzustellen sein wird, ob das Gift seine immunisirenden und antitoxinbindenden und -bildenden Eigenschaften bewahrt hat.

1) Die Lösung enthält etwas Ammoniumsulfat.

Ende Februar 1901.

III.

Aus den Laboratorien der Göttinger med. Klinik (Dir. Herr Geh.-Rath Ebstein) und der chir. Klinik der Charité (Dir. Geh.-Rath König).

Mit Unterstützung durch die „Gräfin Bose-Stiftung".

Klinisches und Experimentelles zur Nierendiagnostik.

Von

Dr. Waldvogel,

derz. Assist. der chir. Klinik der Charité, ehem. Assist. der med. Klinik zu Göttingen.

Es wäre der praktischen Verwerthung der Gefrierpunktsbestimmungen, die zuerst Dreser[1])*) für die Erkennung der Nierenfunction verwandte, dienlicher gewesen, wenn man mit demselben Eifer, mit dem das Wesen der Osmose in den einzelnen Aufsätzen auseinandergesetzt wird, auch die Frage zu beantworten gesucht hätte, welche Schlüsse sich aus den ausgeführten Bestimmungen für die normale und pathologische Physiologie der Niere ziehen lassen, und welche dieser Consequenzen die praktische Medicin benutzen kann. Dass dem nicht so ist, liegt einerseits an der immer wieder sich als wahr erweisenden Thatsache, dass jede neue Methodik zunächst eine grosse Anzahl von Arbeiten wachruft, welche sich mit der Anwendung der Methodik in den verschiedensten pathologischen Verhältnissen befassen, andererseits aber scheinen gerade auf diesem Gebiete Hindernisse entgegengestanden zu haben, welche erst die neuere Zeit hinwegräumt. So sehr wir Koranyi's[2]) Verdienste um die Einführung der Gefrierpunktsbestimmung in die klinische Medicin anerkennen, so sehr muss hervorgehoben werden, dass er durch Aufstellung bestimmter Quotienten und zu hoher Einschätzung derselben die ganze Sache verkünstelt hat. Es sind seit der Arbeit Koranyi's viele Bestimmungen gemacht und es scheint mir an der Zeit zu sein, einen Rückblick auf die gemachten Erfahrungen zu werfen, etwas kritisch zu sichten und den praktischen Standpunkt in dieser Frage hervorzukehren. Die von mir ausgeführten Bestimmungen werde ich ein-

---

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse der Arbeit befindliche Litteraturverzeichniss.

fügen, ich habe mich sowohl in der inneren, wie in der chirurgischen Klinik mit diesem Gegenstande befasst.

Die Methodik hat nicht zur Verbreitung der Gefrierpunktsbestimmungen beigetragen, ich kenne viele Fälle, in denen der Einführung in die Laboratoriumsthätigkeit der Beckmann'sche Apparat mit dem grossen unhandlichen Thermometer entgegenstand. Durch Vergleichsbestimmungen mit dem Beckmann'schen Apparat und dem von mir [8]) früher beschriebenen und angewandten habe ich mich überzeugt, dass man, ohne der Exactheit der Bestimmung Abbruch zu thun, den Beckmann'schen Apparat, der ja gewiss in seiner Bedeutung dadurch nicht verliert, durch einen einfacheren ersetzen kann [9]). In ein weites Reagensrohr wird an einem Gummiring ein engeres gesenkt, ohne dass sich die Wände berühren, das weite steht direct in der Eis- und NaCl-Mischung, in das engere giesst man 8—10 ccm Urin, senkt das Thermometer, das ebenfalls mit einem Gummiring armirt ist, in den Urin, so dass das Quecksilbergefäss den Boden und die Wände nicht berührt und ganz eintaucht. Das Thermometer hat mir nach meinen Angaben in letzter Zeit die Firma Dr. Rob. Muencke in Berlin geliefert, sein Gefäss ist weniger voluminös als das des Beckmann'schen, das ganze Thermometer ist leichter und handlicher, in $^1/_{50}{}^0$ getheilt und hat einen fixen Nullpunkt, der durch Gefrierpunktsbestimmung des destillirten Wassers nachgeprüft wird, — ich fand Abweichungen von + 0,02 bis —0,02⁰. Gerührt wird mit dem Thermometer nicht eher, als bis etwa —2,0 angezeigt wird, durch das Rühren mit dem weniger voluminösen Quecksilbergefäss wird eine schnellere Reaction des Quecksilbers auf die im Moment der Eisbildung frei werdende Wärme begünstigt. Die Enge des urinhaltenden Reagensrohres lässt die Möglichkeit der Bestimmung auch bei kleinen Mengen zu, die ganze Flüssigkeit wird auf einmal starr. Man kann bei kleinen Mengen getrost verdünnen, dadurch entstehen keine Fehler.

Der normale Gefrierpunkt des Urins ist verschieden angegeben, er ist eine in ziemlich weiten Grenzen schwankende Grösse. Koranyi's Zahlen bewegen sich zwischen 1,3 bis 2,2, die Senator's [6]) zwischen 0,92 bis 2,14, die Lindemann's [7]) zwischen 0,90 und 2,71^0, meine zwischen 0,87 und 2,28^0. Es hat also doch wohl wenig praktischen Werth, von Δ die dritte Decimale zu bestimmen, wie es manche Autoren thaten. Die Grenzen nach oben interessiren uns wenig, sehr aber die unteren Grenzen, denn sie können unter bestimmten Umständen eine Niereninsufficienz beweisen. Zu berühren ist hier die Frage, ob die Bestimmung gelten darf, wenn vor dem

Eintritt des Gefrierens Urate oder Phosphate ausfallen. In den Arbeiten fand ich keine Angaben darüber, Nachfrage bei Collegen, die viele Untersuchungen angestellt haben, ergab entgegengesetzte Anschauungen. Exact können die Bestimmungen bei Ausfall von Salzen nicht sein, sie schwanken namentlich bei Wiederholung der Bestimmung, lassen aber, wenn man fleissig umrührt, den annähernden Werth erkennen. In den einzelnen Tagesportionen sind die Schwankungen erheblich und die Untersuchung einer Portion kann über die Leistungsfähigkeit der Nieren keine sichere Auskunft geben. Wie soll man sich verhalten, wenn der Urin viel Eiweiss oder Eiter enthält? Ich fand, wenn ich den Eiter, es war stets reichlich, absitzen liess, Δ ohne Eiter von 0,03—0,07^0 grösser als mit dem Eiter, in einzelnen Fällen blieb diese Erniedrigung durch den Eiter aus, einmal war Δ mit Eiter 0,03 grösser als Δ ohne Eiter.

Worauf diese Verschiedenheiten beruhen, vermag ich nicht anzugeben. Es liesse sich denken, dass die grossen Eiweissmolecüle Salzmolecüle verdrängen und daher Δ bei Gegenwart des Eiters niedriger würde, jedenfalls sind die Unterschiede nur wenige Centigrade. Die Verfahren des Enteiweissens setzen im Urin derartige Veränderungen der moleculären Concentration, dass eine Feststellung, ob die Gegenwart gelösten Eiweisses Δ niedriger oder höher macht, nicht möglich ist, ich erhielt wechselnde Resultate. Gefrierpunkt und specifisches Gewicht gehen nicht zusammen, ersterer giebt die Zahl der Molecüle, letzteres das Gewicht derselben an. Das illustrirt folgende Tabelle:

Specifisches Gewicht	Δ
1010	0,92
1012	0,92
1018	1,75
1022	1,74
1022	1,57
1023	1,98
1028	2,14

Eine Bestimmung des Gefrierpunktes ohne Angabe der Tagesmenge ist ohne Werth, zwar findet man nicht immer die niedrigsten Werthe für Δ bei der grössten Tagesmenge, aber meistens besteht doch zwischen Tagesmenge und Δ ein umgekehrtes Verhältniss. Den niedrigsten Gefrierpunkt fand ich bei 2780 ccm, 0,87^0, bei einem Diabetiker mit 4000 ccm Urin war Δ 1,48, das umgekehrte Verhältniss zwischen Δ und Menge wird, mit Ausnahme des zweiten Tages, durch folgende Tabelle illustrirt.

Leukämie.

Datum	Menge	Δ
31.	2260	0,96
1.	2750	1,01
2.	2700	0,92
3.	2780	0,87
4.	2700	0,92
5.	3120	0,78

Am 3. und 5. höchste Mengen, niedrigste Zahlen für Δ, am 2. und 4. gleiche Mengen, gleiche Gefrierpunkte, aber Menge und Werth für Δ von 1 entsprechen nicht den Erwartungen. Jedenfalls spielt aber für die Grösse von Δ die Urinmenge eine grosse Rolle und der Factor Menge.Δ ist von grosser Wichtigkeit; wozu wir daneben den Factor $\frac{\Delta}{613}$.Menge, wie ihn Lindemann[7]) aufstellt und der die Menge einer einprocent. NaCl-Lösung angiebt, welche gleich viel Molecüle wie der entleerte Harn enthält, ist nicht recht ersichtlich, beide Werthe müssen doch parallel gehen und der letztere erleichtert uns doch das Verständniss nicht. Koranyi[2]) hat auf den Quotienten $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ grosses Gewicht gelegt, er soll sogar als Maass der Zeit dienen, welche der Harn in den Harncanälchen verweilt, da die Cl-haltigen Molecüle der Zeit des Aufenthalts in den Canälchen entsprechend gegen Cl-freie ausgetauscht würden. Wir wollen später auf die Theorie der Nierenphysiologie eingehen und hier nur das Verhältniss von Δ zu den Harnconstituenten betrachten. Es ist doch von vornherein nicht recht einzusehen, warum dem Factor $\frac{\Delta}{\text{N}}$, d. h. dem Verhältniss der Gesammtmolecülmenge zu den N-haltigen Molecülen, nicht eine gleiche Bedeutung zukommt. Wenn wir auch $\frac{\Delta}{\text{N}}$ bestimmen, werden wir am ersten den Gesetzen der Ausscheidung der Cl-haltigen und Cl-freien Molecüle auf die Spur kommen und haben eine Controlle für Δ in der Summe der bestimmten N- und Kochsalzmolecüle. Eine Tabelle über Gefrierpunktsbestimmungen müsste danach folgende Werthe enthalten: 1. Δ, 2. Menge, 3. Specifisches Gewicht, denn die Grösse der Molecüle kann neben der Zahl von Bedeutung sein, 4. Δ. Menge, 5. $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$, 6. $\frac{\Delta}{\text{N}}$, man bestimmt bei den letzten beiden Quotienten NaCl, resp. N in 100 Theilen Urin.

Die Werthe für $\frac{\Delta}{\text{NaCl}}$ im normalen Harn sind nach Koranyi[2])

1,23—1,96, nach Senator[6]) 0,98—1,83. Lindemann's[7]) höchste Zahl war 9,74, ich fand bei 2 Hungernden folgende Werthe:

Tag	W.	L.
1	2,00	—
2	4,00	9,50
3	3,37	17,0.

Der Quotient hängt also sicher von der durch die Nahrung zugeführten NaCl-Menge ab, Δ sowohl wie NaCl von der Menge des Wassers. Wenn ich von diesen Werthen im Hunger und denen bei Nephritis absehe, auf beides komme ich später, so bewegen sich meine Zahlen für $\frac{\Delta}{NaCl}$ zwischen 1,06 und 2,33. Bei demselben Menschen bewegen sich die Zahlen, wie die nachfolgende Tabelle zeigt, trotz ungleichmässiger Ernährung nicht weit von einander:

Datum	Urinmenge	$\frac{\Delta}{NaCl}$
7.	1630	1,75
8.	1870	1,56
9.	1390	1,60
10.	1320	1,66
12.	1650	1,91
13.	1200	1,60
14.	1110	1,98

Vielleicht entspricht es dem grösseren Bestreben des Körpers, sich im N-Gleichgewicht zu halten, wenn die Schwankungen für die Werthe von $\frac{\Delta}{N}$ im Hunger geringer sind als die von $\frac{\Delta}{NaCl}$. In zwei Hungerurinen fand ich bei gleicher Wasseraufnahme:

Hungertag	W.	L.
1	1,27	—
2	1,14	1,14
3	0,91	1,15.

Bei demselben Individuum und gewöhnlicher Ernährung ergaben sich folgende Werthe:

Tag	Menge	Δ	Specifisches Gewicht	Δ . Menge	$\frac{\Delta}{N}$
22.	1180	2,24	1025	2643	1,77
23.	1363	2,00	1023	2720	1,52
24.	1070	1,99	1024	2129	1,63
25.	1090	2,16	1024	2354	1,71
26.	1030	2,24	1028	2307	1,63
27.	990	2,28	1029	2257	1,53
28.	990	2,10	1025	2079	1,58
29.	960	2,14	1028	2054	1,61

Nachdem wir so versucht haben, die normalen Grenzen der Werthe für Δ, für $\frac{\Delta}{NaCl}$ und $\frac{\Delta}{N}$ festzustellen, wobei wir nochmals bemerken, dass Ueberschreitungen der normalen Grenzen vorkommen, ohne dass Schlüsse auf eine pathologische Nierenfunction berechtigt sind, haben wir uns die Frage vorzulegen, wie diese Factoren sich bei Läsionen der Nieren oder sagen wir allgemeiner bei Abweichung von der Harnausscheidung normaler Menschen verhalten. Da ist zunächst zu betonen, dass Δ bei Nephritis, welcher Art sei gleich, meist solche niedrigen Werthe erreichen kann, wie sie bei normaler Nierenfunction nicht vorkommen. Folgende willkürlich ausgewählte Zahlen mögen das belegen:

Menge	Δ	Menge	Δ
2380	0,58	1360	1,25
2380	0,70	470	1,50
2210	0,76	650	1,58
1450	0,76	420	1,66
1530	0,77	350	1,78
1200	0,88	1530	1,52
1500	0,90	1330	1,45
2230	1,05	1040	1,87
1130	1,24	1150	1,92

Man erkennt aber anderseits, dass diese Zahlen nicht allein die Grenzen für normale Verhältnisse streifen, sondern dass die Werthe für Δ bei Nephritis normal sein können bei geringer und mittelgrosser Urinmenge, es ist auch hier die Wichtigkeit des Factors Δ. Urinmenge einleuchtend. Dabei ist weiter zu constatiren, dass die Werthe von Δ nicht im umgekehrten Verhältniss zu der die Stärke der Nephritis klinisch documentirenden Eiweissmenge stehen, beispielsweise war die Eiweissmenge in einem Fall von Nephritis chronica interstitialis 1,5 p. m., $\Delta = 0{,}76$, in einem Fall von Nephritis chronica parenchymatosa 0,5 p. m. Eiweiss vorhanden, Δ dabei = 1,24, in einem 3. Falle, es handelte sich um acute parenchymatöse Nephritis, betrugen die Werthe für Eiweiss und Δ 8 p. m. und 0,88.

Wie ist bei Nephritis nun das Verhalten der Quotienten $\frac{\Delta}{NaCl}$ und $\frac{\Delta}{N}$? Koranyi[2)] unterscheidet 2 Typen von Nephritis, bei der einen Form ist $\frac{\Delta}{NaCl}$ abnorm hoch, bei der anderen abnorm niedrig. Da Δ nach Koranyi in allen Fällen vermindert ist, so muss, damit

$\frac{\Delta}{NaCl}$ abnorm hoch und abnorm niedrig sein kann, die Kochsalzausscheidung bei bestimmten Formen der Nierenentzündung sehr klein, bei anderen Formen normal oder unternormal sein. Das kann Lindemann[7]) nicht zugeben. Meine Bestimmungen ergeben folgende Zahlen: 1. in neun acuten Fällen beim Typhus 1,5, 1,7, 2,19, 2,2, 2,5, 2,52, 5,7, 6,4, 9,4; 2. bei chronischen Formen 0,99, 1,70, 1,85, 1,93, 5,70. Danach können die Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ bei Nephritis normal sein, in einigen Fällen können aber abnorm hohe Zahlen gefunden werden, und zwar kommt dies Verhältniss zum Vorschein, wenn die Menge des Urins etwa um 1 Liter herum beträgt, Δ nicht klein ist, die Kochsalzmenge aber eine bedeutende Herabsetzung erfahren hat. Zur Erklärung dieser Verhältnisse muss also die Frage beantwortet werden: Wie kommt es bei einigen Formen von Nephritis zu der starken Cl-Retention im Blut, bei anderen nicht? Wichtig zur Beantwortung dieser Frage ist das Verhalten des Factors $\frac{\Delta}{N}$ in dieser Fällen, und wir gehen daher zur Besprechung dieses Werthes bei der Nephritis über. Wir sahen oben, dass die Zahlen für $\frac{\Delta}{N}$ in weit kleineren Grenzen normaler Weise schwanken als die für $\frac{\Delta}{NaCl}$, das finden wir auch wieder, wenn die Nierenfunction beeinträchtigt ist. Die von mir gefundenen Werthe sind 0,94, 1,04, 1,24, 1,32, 1,45, 1,50. Um eine Uebersicht über alle in Betracht kommenden Factoren bei der Nephritis acuta zu geben, theilen wir folgende Tabelle mit:

Menge	Δ	Menge . Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$	Alb. und Cylinder
1040	1,87	1945	9,4	0,94	viel
2230	1,05	2342	2,2	1,24	"
420	1,66	697	2,5	1,04	"
1150	1,92	2208	6,4	—	wenig
1330	1,45	1929	2,5	1,45	"
1530	0,77	1178	1,7	1,50	"
1530	1,52	1326	1,5	1,32	"

Es muss auffallen, dass dem höchsten Werth für $\frac{\Delta}{NaCl}$ von 9,4 der niedrigste für $\frac{\Delta}{N}$ von 0,94 entspricht und dass dem niedrigen Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ von 1,7 der höchste in dieser Reihe 1,50 für $\frac{\Delta}{N}$

gegenübersteht, doch stehen die Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ und $\frac{\Delta}{N}$ nicht regelmässig im umgekehrten Verhältniss zu einander. Ganz dasselbe fand ich nun auch beim Hunger:

W.

Menge	Δ	Menge. Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$	Versuchstag
1320	1,24	1637	2,0	1,27	1
1080	0,96	1613	4,0	1,14	2
1050	0,85	893	3,37	0,91	3

L.

Menge	Δ	Menge. Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$	Versuchstag
730	—	—	—	—	1
1350	0,57	770	9,5	1,14	2
1150	0,68	782	17,0	1,15	3

Das Ansteigen der Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ und das Fallen derer für $\frac{\Delta}{N}$ in der Tabelle W. ist deutlich, in der Tabelle L. steigt $\frac{\Delta}{NaCl}$ zu den höchsten Zahlen, die für $\frac{\Delta}{N}$ halten sich in gleicher Höhe. Die Werthe für $\frac{\Delta}{N}$ sind in der Nephritistabelle im Ganzen kleiner als bei gesunden Menschen, das liegt wohl in der Eiweissausscheidung, N wächst, $\frac{\Delta}{N}$ sinkt. In den Hungertabellen sind die Werthe ebenso klein, hier ist der Grund wohl die Abnahme der Werthe für Δ mit fortschreitender Inanition. Ich habe also die als für Nephritis typischen Veränderungen im Urin betreffend die Herabsetzung des Werthes für Δ, das Steigen der Werthe von $\frac{\Delta}{NaCl}$ auch durch Inanition erzeugen können. Wenn es sich in diesen Versuchen auch um völlige Abstinenz handelt, so geht doch so viel aus denselben hervor, dass der Einfluss der Ernährung in diesen Verhältnissen eine grosse Rolle spielt. Das bestätigt ferner die Bestimmung von Δ, $\frac{\Delta}{NaCl}$ in verschieden langen Zeiten nach der Mittagsmahlzeit, wie folgende Tabelle zeigt:

1. Kind, 12 Jahre.

Zeit nach dem Essen	Menge	Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$
2½ Stunden	120	2,02	1,18
3½ "	48	2,04	1,79

2. Kind, 7 Jahre.

Zeit nach dem Essen	Menge	Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$
2½ Stunden	100	1,86	1,22
3½ "	45	1,97	1,39

Lindemann[7]) hat zuerst versucht, durch die Gefrierpunktsbestimmung die Albuminurie ohne Schädigung des Nierenfilters von der Nephritis abzugrenzen, und hat gefunden, dass „febrile Albuminurie vorkommt, welche sich nicht bloss durch das Fehlen stärkeren Eiweissgehaltes und von Cylindern, sondern auch durch das Fehlen einer Concentrationsverminderung von einer acuten parenchymatösen Nephritis unterscheidet". Ich muss hier eines Falles Erwähnung thun, der mich in dieser Beziehung besonders interessirt hat. Es handelte sich um einen 7 jährigen skrophulösen Knaben, der an bestimmten Tagen bei normaler Temperatur, ohne dass ein Einfluss der Ernährung und Körperbewegung zu erkennen war, einen Urin ausschied, welcher eine deutliche Eiweissopalescenz gab und ziemlich reichlich $\overline{\text{Ur}}$-Krystalle ausfallen liess. Cylinder sind trotz monatelangen Suchens nie gefunden. Harnsäureausfall und Eiweissausscheidung gingen nicht parallel, sondern alternirten ganz deutlich; er schied bei gewöhnlicher gemischter Kost und Bewegung 0,38—0,44 $\overline{\text{Ur}}$ aus. Ich halte die bei ihm gemachten Untersuchungen für nicht uninteressant und gebe sie hier wieder in 2 Tabellen.

I.

Datum	Menge	$\overline{\text{Ur}}$	$\overline{\text{Ur}}$-Ausfall	Ges.-N	Eiweiss	Bemerkungen
3. Juli	980	—	+	12,98	0	Gewöhnliche Lebensweise.
4. "	1000	0,383	+	12,83	0	" "
5. "	1110	0,178	—	8,00	+	Vegetabilien. Bettruhe.
6. "	1120	0,254	—	7,89	++	Vegetabilien mit Bewegung.
7. "	1160	0,376	+	10,34	—	Vorwiegend Fleisch. Bettruhe.
8. "	1080	0,315	—	9,62	+	" " "
9. "	1060	0,328	—	12,05	++	" " Bewegung.
10. "	1370	0,411	—	13,02	++	Gewöhnliche Lebensweise.

II.

Datum	Menge	Δ	Menge. Δ	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$	Ur-Ausfall	Ei-weiss	Bemerkungen
10. Juli	1370	1,16	1589	2,07	1,18	—	++	Gewöhnl. Lebensweise.
13. „	1400	1,06	1484	2,21	1,15	—	++	Vorwiegend Fleisch. Urotropin.
14. „	2200	0,73	1606	1,11	1,38	—	+	Vorwiegend Fleisch.
15. „	1230	1,07	1316	2,33	1,24	—	++	„ „
16. „	1060	1,14	1208	2,11	1,19	—	++	„ „

Wohin will man den Fall rechnen, liegt vor Allem eine Nephritis vor? Die Werthe für Δ erscheinen klein, aber Δ.Menge zeigt, dass von dem 7jährigen schwächlichen Knaben genügend Molecüle ausgeschieden werden, auch am 14., wo ein für Nephritis sprechender Werth von $\Delta = 0,73$ vorliegt. $\frac{\Delta}{NaCl}$ zeigt wie $\frac{\Delta}{N}$ nichts Auffallendes, zu bemerken ist aber wieder, dass dem kleinsten Werth für $\frac{\Delta}{NaCl}$ der grösste für $\frac{\Delta}{N}$ am selben Tage entspricht. Es liegt also die Sache nicht so einfach und es giebt sicher Fälle von Albuminurie, bei denen die Bestimmung von Δ und seinen Beziehungen zur Ausscheidung chlorhaltiger und chlorfreier Molecüle die Frage, ob wir es mit einer wirklichen Nierenschädigung zu thun haben, nicht entscheiden kann.

Wozu dient uns nun klinisch die Gefrierpunktsbestimmung? Meine zu Anfang etwas hochgespannten Anschauungen von dem Werthe der neuen Methodik für die Erkennung der Nierenvorgänge, zumal in pathologischen Zuständen, sind gesunken. Einmalige Bestimmungen von Δ können uns völlig in Stich lassen, aber auch fortgesetzte; es kommen doch zu viel Verhältnisse in Betracht, deren Einfluss auf die Werthe von Δ, $\frac{\Delta}{NaCl}$, $\frac{\Delta}{N}$ und Δ.Menge nicht bestimmbar, jedenfalls noch nicht sicher bestimmt sind. Nun, dazu bedürfen wir der Methode wohl auch nicht, wir haben in der Feststellung von Eiweiss und Cylindern genügende Kriterien, es wäre aber sehr wünschenswerth, wenn die neue Methodik uns für Prognose und Therapie wichtige Fingerzeige geben könnte, vor Allem, wenn wir eine herannahende Urämie erkennen, wenn wir den Werth unserer Hülfe bei der Urämie mit der neuen Methodik abschätzen könnten.

Fragen wir uns, ob die Verhältnisse im Urin beim Herannahen

einer Urämie eine so durchschlagende Aenderung erfahren, dass wir mit Sicherheit die Urämie voraussagen können, so ist das nach dem bislang Mitgetheilten nicht zu erwarten. Die meisten Untersucher haben sich daher auch sofort an das Blut gewandt und die Frage beantwortet, ob die Retention der harnfähigen Stoffe bei Niereninsufficienz sich sofort in der Gefrierpunktserhöhung des Blutes nachweisen lasse. Richter und Roth[3]) fanden, dass bei experimentell an Thieren erzeugten Nierenschädigungen der Anstieg des für δ gefundenen Werthes (δ = Gefrierpunkt des Blutes) den Läsionen des Nierengewebes parallel geht. Bei menschlicher Urämie fanden Lindemann[7]) und M. Senator[6]) stets erhöhte Werthe, Koranyi[2]) fand aber auch normale Werthe wie 0,55 und 0,57. Die von mir untersuchten Fälle betreffen Hunde, denen beide Nieren exstirpirt waren. Bei diesen Versuchen, zu denen mich Schreiber anregte und bei denen er mir die freundlichste Unterstützung zu Theil werden liess, haben wir nun auch nachzuprüfen versucht, welchen Einfluss die Blutentziehung mit nachfolgender Flüssigkeitsinfusion auf die durch die Nierenexstirpation bedingte Beschaffenheit des Blutes ausübte. Richter[4]) ist bekanntlich zu dem Ergebniss gekommen, dass die Venaesection für die Fälle plötzlich vermehrter, als auch für die sich allmählich entwickelnde Blutconcentration ein rein negatives Resultat liefert. Sind auch unsere Versuche nicht zahlreich, so scheinen sie mir doch besonders im Vergleich mit den Resultaten Richter's von einigem Werth.

I. Ohne Infusion.

Versuch 1. Einem grossen Hunde am 25. Abends 6 Uhr beide Nieren exstirpirt, Hund bleibt lange munter, frisst am 28. Abends noch etwas, einziges Symptom Aufstossen. Am 29. bricht er zuerst, schläft viel, springt aber Abends noch auf einen Tisch, am 30. Morgens, also 108 Stunden nach der Nephrectomie, athmet er plötzlich schlecht und geht ohne Krämpfe ein. δ des Herzblutes, gleich nach dem Tode entnommen, 1,15.

Versuch 2. Einem kleineren Hunde am 7. beide Nieren exstirpirt, am 9. nach 2×24 Stunden etwa 60—70 ccm Blut entzogen; $\delta = 1{,}15$.

II. Mit Infusion.

Versuch 1. Einem ziemlich grossen Hunde am 16. beide Nieren exstirpirt, am 18., nach 48 Stunden, äusserst munter. 30 ccm Blut entzogen; $\delta = 0{,}82^0$. Subcutane Injection von 200 ccm 0,6 procent. NaCl-Lösung, nach 1 Stunde zweite Blutentziehung, 30—40 ccm, $\delta = 0{,}83^0$. Am dritten Tage, nach 66 Stunden, Tod in der Narkose, untersuchtes Blut venös und arteriell; $\delta = 1{,}04^0$.

Versuch 2. Am 23. einem jungen, ziemlich grossen Hunde beide Nieren exstirpirt. Am 25., nach 45 Stunden, erste Blutentziehung von

30 ccm, $\delta = 0,78^0$; dann 400 ccm 0,6 procent. NaCl-Lösung infundirt, nach 2 Stunden zweite Blutentnahme, $\delta = 0,78^0$, 5,2 p. m. NaCl. Am 26. Hund todt, kurz nach Eintritt des Todes Herzblut aufgefangen; $\delta = 0,75^0$, 5,2 p. m. NaCl.

Versuch 3. Am 30. August einem jungen Hunde beide Nieren exstipirt Nachmittags 5 Uhr. Am 1. September Mittags 2 Uhr 40 ccm Blut entzogen, $\delta = 0,78^0$. Sofort 400 ccm destill. Wasser subcutan infundirt. Um 7 Uhr 35 ccm Blut entzogen, Tod in der Narkose; $\delta = 0,75^0$. NaCl in der ersten Portion 4,8 p. m., in der zweiten 5,2.

Leider habe ich diese Versuche nicht fortsetzen können, gewisse Schlüsse aber kann ich aus ihnen ziehen. Auf die Entfernung beider Nieren reagirt das Blut stets mit einer Gefrierpunktserhöhung, die Erhöhung geht der Dauer des nierenlosen Zustandes bei verschiedenen Versuchsthieren nicht parallel. Trotz starker Erhöhung des Blutgefrierpunktes kann das Thier äusserlich einen gesunden Eindruck machen, so dass die Gefrierpunktserhöhung das einzige Symptom der Urämie darstellt. Auch eine schwere Urämie kann ohne Krämpfe verlaufen, und es ist daher nicht rathsam, wie wir es zuerst gethan, mit der Anstellung der Infusion bis zum Auftreten von Krämpfen zu warten. Das Wesentlichste aber ist, wir sind nicht im Stande, den Gefrierpunkt des Blutes nach Exstirpation beider Nieren durch Blutentziehung und subcutane Einverleibung grosser Mengen physiologischer Kochsalzlösung, selbst destillirten Wassers herabzusetzen. Richter's Resultate finden demnach eine Bestätigung. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass den in neuerer Zeit bei der Urämie bevorzugten therapeutischen Maassnahmen das Urtheil gesprochen ist, die Verhältnisse bei der Urämie sind zu complicirter Natur, als dass wir berechtigt wären, aus unseren Thierversuchen, die doch einen sehr gewaltsamen Eingriff in die Ausscheidung der Stoffwechselproducte bedeuten, Rückschlüsse auf den therapeutischen Werth der Blutentziehung und der Wasserinfusion bei der nephritischen Urämie zu machen. Ich würde vorschlagen, dass weitere Thierversuche mit destillirtem Wasser angestellt würden, da die hypisotonischen Flüssigkeiten eine stärkere Ausschwemmung herbeiführen können.

Wie steht es nun mit der Verwerthbarkeit der Gefrierpunktserhöhung des urämischen Blutes, die wir ja bei allen Versuchshunden fanden, für die Nierenchirurgie? Sie steht und fällt mit der Beantwortung zweier Fragen. 1. Ist die Gefrierpunktserhöhung das erste Symptom der nicht genügenden Nierenthätigkeit oder giebt es eine Urämie, ohne dass der normale Werth für δ überschritten wird?

2. Ist δ nur bei der Urämie erhöht? Zur ersten Frage. Ich konnte leider nur einen Fall von Urämie bei Schrumpfniere untersuchen und fand in diesem für δ den Werth 0,59⁰. Das ist nach Annahme mancher Autoren eine Erhöhung, doch ist sie mir zu unbedeutend.

Während Lindemann[7]), M. Senator[6]) und H. Senator bei ausgesprochenen Urämien stets grössere Werthe für δ gefunden haben, hat Koranyi[2]) auch bei tödtlich verlaufenden Fällen Zahlen wie 0,55⁰ und 0,57⁰ gefunden. Man muss doch in dieser Frage den wichtigen Einfluss der für die Niere eintretenden Factoren nicht unterschätzen. Sorgen Oedeme, Schweisse, Durchfälle in frühen Stadien der Niereninsufficienz für genügende Ausfuhr der harnfähigen Substanzen, so kann die Gefrierpunktserhöhung, wie auch in meinem Fall, ausbleiben. Aber auch eine Gefrierpunktserhöhung des Blutes ist nicht nur durch Urämie begründet, es giebt ohne Zweifel eine Anhäufung von Stoffen im Blute, welche einen grösseren Werth für δ finden lassen und doch keine Urämie machen. Ich sehe hier von den Verhältnissen beim Typhus, wie ich[9]) sie fand, ab, sie sind noch nicht genügend bewiesen und würden praktisch nicht in Frage kommen. Aber die Unterernährung macht ebenfalls Gefrierpunktserhöhungen im Blut, ein kräftiger Mann hatte am dritten Inanitionstage einen Werth von 0,62⁰, Kowacz nimmt an, das Aceton im Blut treibe den Gefrierpunkt in die Höhe. Das glaube ich nicht, jedenfalls musste die geringe Acetonmenge aus dem Serum des Hungernden nach 2×24 stündigem Stehen längst entwichen sein, wohl möglich ist aber, dass β-Oxybuttersäuresalze den gefundenen Effect haben. M. Senator[6]) hat bei Diabetikern, besonders schwer erkrankten, Werthe bis 0,612 gefunden. Und weiter giebt es normale Menschen, die einen Werth für δ von 0,54⁰ haben, das fand auch ich wie Koranyi. Diese hätten bei 0,58⁰ schon Zeichen einer Niereninsufficienz, während die Autoren, welche nur das Blut zur Feststellung der Urämie heranziehen wollen, sie ohne Besinnen einer schweren Nierenexstirpation unterwerfen würden. Es folgt also wohl, dass eine Bestimmung von δ allein für die Nierenchirurgie nicht genügt.

Wie steht es nun mit der Untersuchung des Urins allein betreffs ihres Werthes für die Nierenchirurgie? Nun es ist Casper und Richter[5]) ohne Weiteres zuzugestehen, dass die einzig verlässliche Methode die ist, durch Einverleibung von Phloridzin die Nieren zur Zuckerlieferung anzuregen und die Menge des Zuckers und der Gesammtmolecüle jeder einzelnen Niere während einer Zeitdauer von 20 Minuten zu bestimmen. Dazu muss aber der Untersuchende den Ureterkatheterismus beherrschen, und das ist ein nicht immer zu

erfüllendes Postulat. Ich habe mich daher bestrebt, die Frage zu beantworten, ob es durch die Bestimmung von Menge und Δ im Gesammturin nicht möglich sei, festzustellen, dass, wenn die eine zu exstirpirende Niere in einen palpablen Eitersack verwandelt ist, d. h. wenn man auch nach dem Resultat der Cystoskopie annehmen kann, dass sie wenig oder gar nicht secernirt, die andere den an sie nach der Operation herantretenden Forderungen gerecht werden kann. Zunächst bestimmte ich die Grösse dieser Factoren bei Menschen, denen eine Niere exstirpirt war, und fand folgendes: 1. Kräftiger Mann, dem vor 14 Tagen die linke Niere wegen maligner Geschwulst exstirpirt ist, bei völligem Wohlbefinden. Menge 1350, $\Delta = 1{,}27$. 2. Frau, der wegen Tuberculose vor ca. $^1/_2$ Jahr die rechte Niere exstirpirt ist, völliges Wohlbefinden. Menge 1500, $\Delta = 1{,}02$. 3. Junger Mann, dem die linke Niere wegen Verjauchung vor 2 Jahren entfernt ist, leidet jetzt an Schmerzen in der rechten, im Urin Eiter, keine Cylinder. Portion vom Vormittag $\Delta = 1{,}64$. Die Werthe für Δ lagen also bei mittleren Urinmengen über 1,0. Wie gross waren sie bei Patienten, deren eine Niere völlig vereitert war und die den Eingriff der Entfernung gut überstanden oder bei denen die Autopsie eine gesunde Niere nachwies? 1. 13 jähriges Mädchen mit Anurie, rechte Niere Eitersack, linke angeschnitten mit Tuberkeln übersät am 20. September. Am 7. November kommt aller Urin durch die Blase, die Pat. ist bei völligem Wohlbefinden. Menge 1500. $\Delta = 1{,}21$. 2. Frau mit vereiterter rechter Niere, übersteht später die Operation ohne Nachtheile. Δ der Tagesmenge $= 1{,}18$. 3. Frau mit rechtsseitigem Eitersack am 13. Menge 1350, $\Delta = 1{,}08$, am 14. Menge 1400, $\Delta = 1{,}26$. 4. Durch und durch tuberculöser junger Mann zeigt folgende Verhältnisse:

Datum	Menge	Δ
28. IX.	1400	1,18
1. X.	1500	1,32
7. XI.	2000	1,01
4. II.	1200	1,73
19. II.	900	1,13
20. II.	900	1,26

Am 22. Exitus. Die Section ergiebt: Rechte Niere grosse Eiterhöhlen, kein Parenchym; linke Niere gesund.

Danach möchte ich glauben, dass wir einen gewissen Anhalt bei nachweisbarer schwerer einseitiger Nierenveränderung für die Möglichkeit des Ueberstehens der Operation haben, wenn wir den Gefrierpunkt des Gesammturins über 1,0 finden. Ich betone dabei,

dass diese Methode eine keineswegs allen Ansprüchen genügende ist, dass sie noch weiterer Bestätigung bedarf, dass sie aber einfach ist, weil sie den Ureterenkatheterismus nicht erfordert und als Nothbehelf dienen kann. Ergiebt daneben die Blutuntersuchung einen normalen Werth für δ, so gewinnt die Ansicht, dass eine Entfernung der kranken Niere möglich ist, an Wahrscheinlichkeit. Wer die Methode von Casper und Richter ausüben kann, ist viel sicherer, aber wir müssen uns oft in der allgemeinen Praxis darauf beschränken, den Gefrierpunkt von Blut und Urin zu bestimmen, bislang sind Täuschungen mit diesen einfacheren Methoden nicht vorgekommen, dafür spricht auch Rumpel's Arbeit.[8])

Ist es nun natürlich einerseits von grossem Werth, bei Erkrankung einer Niere vor der Operation den Zustand der anderen zu kennen, ihre Leistungsfähigkeit abgeschätzt zu haben, so dürfen wir darüber nicht vergessen nachzuforschen, wie sich die Verhältnisse des Urins gestalten, nachdem die eine Niere entfernt ist, damit wir schon in den ersten Tagen banger Erwartung bestimmen können, ob wir uns auf eine dauernde Leistungsfähigkeit der zurückgebliebenen Niere verlassen können. Es liegen darüber, so viel ich weiss, bislang keine Untersuchungen vor und ich habe mich daher bestrebt, bei Menschen und Hunden, denen eine Niere exstirpirt war, zu eruiren, wie eine gesunde Niere auf den Verlust der anderen reagirt, welche Symptome uns Besorgniss einflössen müssen, welche nicht. Ich gebe einige markante Tabellen. Einem Hunde, der täglich 1 kg Fleisch bekommt und eine fast gleiche Menge Wasser, exstirpirte ich am 27. August die linke Niere; die Tabelle enthält die Werthe von 5 Tagen vor der Operation und 5 Tagen nachher.

Datum	Menge	Δ	Δ. Menge	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$
22.	240	2,32	496,8	1,25	1,74
23.	150	2,52	378	1,29	1,47
24.	225	2,46	553,5	1,30	1,53
25.	100	2,98	298	3,39	1,12
26.	140	2,88	403,2	5,33	0,96
27.*)	230	3,08	708,4	3,42	0,96
28.	76	1,46	111	9,7	1,14
29.	240	2,59	621,6	39,0	0,35
30.	440	2,74	1205,6	9,1	0,86
31.	415	2,82	1170,3	5,6	—
1.	350	2,38	833	5,6	0,87

*) Operationstag.

Exstirpation eines grossen, malignen Nierentumors bei einem kräftigen Mann am 26. November, Morgens 11 Uhr, nach der Operation Wohlbefinden, die Urinverhältnisse waren folgende:

Datum	Zeit des Urinlassens	Menge der Portion	Menge Tages-	Δ der Portion	Δ vom Tage	Δ. Tagesmenge	Bemerkungen
26./27.	Abends 10 Uhr Morgens 8 Uhr	125 25	150	0,45 0,77	0,61	91,5	½ p. m. Alb.
27./28.	Nachm. 4 Uhr Abends 8 Uhr Vorm. 7 Uhr Mitt. 1¾ Uhr	200 220 255 380	1055	1,16 1,21 1,16 1,16	1,17	1234,4	weniger.
28./29.	Nachm. 6 Uhr Nachts 2 Uhr Früh 6 Uhr Vor. 11¾ Uhr	250 450 220 320	1340	1,22 1,18 1,10 1,01	1,13	1514,2	Uratausfall, kein sanguis.
29./30.	Nachm. 3 Uhr Abends 7 Uhr Nachts 2¾ Uhr Morg. 8½ Uhr	260 320 400 380	1360	1,14 — — 1,18	—	—	Mässige Opalescenz, keine Cylinder.
30./1.	Nachm. 2 Uhr Abends 6 Uhr Nachts 4¾ Uhr Vorm. 9¼ Uhr	350 400 180 290	1220	1,15 1,35 1,26 1,36	1,28	1561,6	—
1./2.	—	—	1600	—	1,55	2480	—
2./3.	—	—	1450	—	1,41	2044,5	Kein Alb.
3./4.	—	—	1500	—	1,31	1965	—
4./5.	—	—	1540	—	1,38	2125,2	—
5./6.	—	—	1450	—	1,49	2160,5	Kein Alb.
6./7.	—	—	1050	—	1,52	1596	—
7./8.	—	—	1350	—	1,27	1714,5	—

Die Tabellen sollen folgendes erweisen: Die am Tage der Operation sehr stark reducirte Harnmenge muss bei gutem Verlauf der Nierenfunction am nächsten, spätestens am zweiten Tage nach der Operation normale Werthe erreichen. In den folgenden Tagen steigt dann die Harnmenge excessiv, um erst nach mehreren Tagen abzufallen und zur Norm zurückzukehren. Der Werth für Δ von der Tagesmenge des Operationstages kann, ohne dass üble Folge zu befürchten sind, noch abnorm niedrig sein, auch er steigt in den nächsten Tagen, so dass die Gesammtmenge der Molecüle in den der Operation folgenden Tagen, welche durch den Werth Δ. Tagesmenge dargestellt wird, abnorm hohe Werthe erreicht. Steigt aber der Gefrierpunktswerth nicht an, so sorgt doch die vermehrte Urinmenge dafür, dass der Werth Δ. Tagesmenge ein grösserer wird, dass also die

Ausscheidung der Gesammtmolecüle in genügender Weise vor sich geht. Wirkt nun der vermehrte Zufluss arteriellen Blutes zu der zurückgebliebenen Niere einfach so, dass durch das vermehrte Urinwasser in gleichem Maasse chlorhaltige und chlorfreie Molecüle zur Ausschwemmung gebracht werden? Keineswegs, man beobachtet constant, dass die Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ colossal hohe sind, die für $\frac{\Delta}{N}$ sinken. Beide Abnormitäten gleichen sich erst nach mehreren Tagen aus. Das heisst also, die den Körper verlassende Kochsalzmenge nimmt ab, die stickstoffhaltigen Molecüle werden in vermehrter Menge durchgelassen. Letztere Thatsache findet ihr Analogon in der längst bekannten Erscheinung, dass, wie wir es ja auch beobachteten, in den ersten Tagen post operationem leichte Albuminurie vorhanden ist. Das Steigen der Werthe für $\frac{\Delta}{N}$ und das Sinken derer für $\frac{\Delta}{N}$ zeigt also auch vermehrte Arbeitsleistung an.

Man wird mir entgegenhalten, dass diese Art der Ausscheidung doch eine vorübergehende Erkrankung der Niere ausweise. Ich füge daher folgende Tabelle ein, welche zeigen soll, wie die Verhältnisse sind, wenn nun wirklich die zurückgebliebene Niere krank wird, wenn wir eine Nephritis erzeugen. Einem kräftigen Hunde habe ich am 5. die linke Niere exstirpirt und ihm vom 9. ab täglich 10 ccm einer 0,1 procent. Sublimatlösung unter die Haut gespritzt.

Datum	Menge in ccm	Δ	Δ. Menge	$\frac{\Delta}{NaCl}$	$\frac{\Delta}{N}$
5.	1,5	2,45	—	—	—
6.	880	1,08	950,4	5,4	0,88
7.	770	1,38	1062,6	3,5	1,21
8.	980	1,27	1244,6	2,4	1,08
9.	740	1,42	1050,8	3,7	0,96
10.	300	1,67	501	6,0	0,87
11.	380	1,87	710,6	5,5	0,98
12.	380	1,68	638,4	3,5	0,97

Da zeigt sich nun deutlich, dass vom Tag der ersten Injection ab das Bild ein anderes wird. Freilich, wenn man allein die Werthe für Δ betrachtet, so ist ein Einfluss der Sublimateinspritzung nicht zu erkennen, aber die anderen Werthe geben doch einen Anhaltspunkt dafür ab, dass die vorher in normaler Weise auf die Exstirpation der anderen reagirende Niere in ihrer Function eine Aenderung erfährt. Die in den ersten 3 Tagen nach der Operation an-

steigenden und am 4. schon langsam sinkenden Werthe für Δ. Menge erfahren am Tage der zweiten Injection einen jähen Absturz von 1051 auf 501. Die schon am zweiten Tage nach der Nephrectomie die höchste Ziffer erreichenden Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ sind von da ab langsam gesunken, sie steigen ebenfalls sofort nach der ersten Einspritzung, die für $\frac{\Delta}{N}$ sind ebenfalls am zweiten Tage nach der Nierenentfernung am niedrigsten, heben sich langsam, um am Tage der zweiten Sublimateinverleibung wieder jäh zu fallen. So ist also das Verhalten von $\frac{\Delta}{NaCl}$ und $\frac{\Delta}{N}$ bei dieser arteficiellen Nephritis ganz gleich dem bei der Mehrbelastung und der Mehrarbeit und wir haben in diesen Zahlen nicht etwa den directen Ausdruck einer Schädigung, sondern einer Mehrarbeit der gesunden Theile des Nierensystems. Ein Unterschied aber gegenüber der acuten Schädigung des Nierenparenchyms tritt hervor, die Werthe für Δ. Tagesmenge sinken bei der Nephritis, bei der Drucksteigerung in der Nierenarterie sind sie abnorm hohe. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse nun wohl so, dass, wenn nach Entfernung einer Niere die andere schwer krank ist, sich dies schon in den allerersten Tagen bemerkbar machen wird und zwar darin, dass die Wassermenge sehr gering auch am zweiten Tage ist, dass sie nicht zunimmt, dass bald urämische Erscheinungen auftreten. Die von mir erhobenen Befunde aber haben den Werth, festzustellen, dass die zurückgelassene Niere sich in normaler Weise den an sie gestellten Anforderungen gewachsen zeigt und, wenn auch die Befunde betreffs der Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ und $\frac{\Delta}{N}$ bei vicariirender Hypertrophie und Nephritis sich gleich zu verhalten scheinen, so glaube ich vorläufig, dass, wenn nach dem Wiederabsinken der Werthe für $\frac{\Delta}{NaCl}$ und dem Ansteigen derer für $\frac{\Delta}{N}$ bei ziemlich hohen Zahlen für Δ. Menge plötzlich die Zahlen für $\frac{\Delta}{NaCl}$ wieder ansteigen, die für $\frac{\Delta}{N}$ wieder sinken und vor Allem die für Δ. Menge einen jähen Absturz ausweisen, an eine Erkrankung der zurückgebliebenen Niere zu denken ist.

Ich möchte nicht schliessen, ohne nach diesen Ergebnissen die pathologische und normale Physiologie der Nieren zu streifen. Auf die Ausscheidung haben doch 3 Factoren sicher Einfluss: 1. Der

Druck in der Nierenarterie, 2. die Menge der im Blute vorhandenen harnfähigen Stoffe, 3. die Functionsfähigkeit der secernirenden Epithelien. Wir sahen, dass nach Entfernung einer Niere die andere dem erhöhten Druck in der Arterie entsprechende Verhältnisse darbot. Die Wassermenge nahm zu, ebenso die Werthe für Δ. Menge, ohne dass Δ hohe Werthe annahm, die Zahlen für $\frac{\Delta}{NaCl}$ stiegen, die für $\frac{\Delta}{N}$ sanken. Wir fanden, dass beim Sinken des Körperumsatzes im Hunger die Zahlen für Δ. Menge kleiner werden, die für $\frac{\Delta}{NaCl}$ anwachsen, die für $\frac{\Delta}{N}$ wenig abnehmen. Eine acute Erkrankung des secernirenden Epithels wie beim Typhus lassen sich constant wiederzufindende Angaben nicht machen, bald sind die Werthe für Δ. Menge normal, bald nicht, bald steigen die für $\frac{\Delta}{NaCl}$, bald nicht, ebenso sinkt der Quotient $\frac{\Delta}{N}$ in dem einen Fall, im anderen nicht. Wir müssen dabei bedenken, dass wir es mit dem Secret zweier Drüsen zu thun haben und über den noch zurückbleibenden functionsfähigen Theil nicht orientirt sein können. Einen etwas klareren Einblick in die Verhältnisse erlangen wir, wenn wir es mit einer Niere zu thun haben bei normaler Ernährung und functionsfähigem Epithel. Dem vermehrten Druck in den Glomerulis entsprechend, steigt die Wassermenge, ohne dass der Gefrierpunkt ansteigt, d. h. für die gleiche Wassermenge werden nicht mehr Molecüle fester Substanzen geliefert. Die vermehrte Wasserfiltration beherrscht die Scene. Die Strömungsgeschwindigkeit in den Canälchen nimmt unter solchen Verhältnissen zu, wenn also ein Austausch chlorhaltiger und chlorfreier Molecüle stattfände, so müssten unter den Molecülen die chlorhaltigen prävaliren, die N-haltigen als Vertreter der chlorfreien abnehmen. Gerade das Umgekehrte fanden wir, $\frac{\Delta}{NaCl}$ stieg, $\frac{\Delta}{N}$ sank, die Zeit für den Austausch war kürzer und dabei finden wir wenig Cl-Molecüle, viele chlorfreie. Man könnte denken, das schnell filtrirte Serum hat wenig Kochsalz mit durchbekommen, dagegen die reichlich in den Zellen vorhandenen Cl-freien Molecüle ausgewaschen. Wir haben sowohl im Hunger wie bei Nephritis, bei letzterer inconstant, bemerkt, dass, wenn $\frac{\Delta}{NaCl}$ stieg, $\frac{\Delta}{N}$ sank, für diese Zustände aber passt die eben abgegebene Erklärung nicht. Müsste man da nicht dem Gedanken Raum geben, dass dieses Verhältniss schon im Blute präformirt ist? Ich will nicht näher auf

diese Erklärung eingehen, glaube aber am Schlusse dieser Betrachtungen den Einfluss der erwähnten 3 Factoren auf die Nierenausscheidung feststellen und die Anschauung zurückweisen zu können, dass die Zeit des Aufenthaltes in den gewundenen Canälchen maassgebend für die Vertheilung der Cl-haltigen und Cl-freien Molecüle sei. Das ist wenig, aber die Gefrierpunktsbestimmungen haben uns bislang nicht befähigt zu weiteren Schlüssen zu kommen. Vielleicht aber tragen diese wenigen Bemerkungen direct oder indirect dazu bei, uns in der Erkenntniss dieses wichtigen Theiles der Stoffwechselpathologie und -Physiologie zu fördern.

Ich komme zu folgenden Schlusssätzen:

1. Die Werthe für Δ, Δ. Menge, $\frac{\Delta}{NaCl}$ und $\frac{\Delta}{N}$ bei Nephritis sind für die Nierenentzündung nicht typisch und inconstant, gleiche Verhältnisse, diese Werthe betreffend, finden sich bei Inanition und vicariirender Hypertrophie nach Exstirpation einer Niere.

2. Blutentziehung und Kochsalz-, resp. Wasserinfusion sind nicht im Stande, die für die Urämie nicht typische Erhöhung des Blutgefrierpunktes zu beseitigen resp. zu vermindern.

3. Bei einer wenig secernirenden, in einen Eitersack verwandelten Niere ist es angängig, aus einem über 1,0° liegenden Werth für Δ des Gesammturins günstige Schlüsse für die Möglichkeit der Nierenexstirpation zu ziehen.

4. Wir sind im Stande, eine nach Nierenexstirpation sich nicht gleich nach der Operation, sondern einige Tage später entwickelnde Functionsunfähigkeit der zurückgebliebenen Niere durch Feststellung der unter 1. angegebenen Werthe festzustellen.

5. Die Theorie des Austausches der Cl-haltigen und Cl-freien Molecüle in den Harncanälchen erscheint durch meine Untersuchungen nicht gestützt.

Herrn Geh.-Rath Ebstein und Herrn Geh.-Rath König danke ich für die freundliche Ueberlassung des Materials und für das diese Untersuchungen fördernde Interesse.

Litteratur.

1. Dreser, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXIX. Heft 5 u. 6. 1892
2. Koranyi, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIV und XXXV.
3. Richter und Roth, Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 30—31.
4. Richter, Berl. klin. Wochenschr. 1900. Nr. 7.
5. Casper und Richter, Functionelle Nierendiagnostik. Berlin, Urban und Schwarzenberg. 1901.
6. Senator, M., Deutsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 3.
7. Lindemann, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. LXV.
8. Rumpel, Beitr. z. klin. Chir. Bd. XXIX. Heft 3. 1901.
9. Waldvogel, Deutsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 46.
10. Waldvogel, Deutsch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 16.

IV.

Aus dem Thierphysiologischen Institut der Kgl. Landwirthschaftlichen Hochschule zu Berlin (Prof. Zuntz).

Ueber Acetonglykosurie.

Von

Franz Müller, Dr. rer. nat. und Dr. med.

In dem XLIV. Bd. dieser Zeitschrift wurden von W. Ruschhaupt aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg Versuche mitgetheilt[1]), aus denen hervorgeht, dass Kaninchen, Hunde und Katzen in Folge der durch Einathmung von Acetondämpfen bewirkten Narkose einen traubenzuckerhaltigen Harn ausscheiden. Das Gleiche wurde, wenn auch weniger bequem, nach subcutaner oder intravenöser Injection erreicht. Bezüglich der Entstehung dieser Glykosurie kam Ruschhaupt zu dem Resultat, dass der Harnzucker wahrscheinlich den Kohlehydratdepots des Organismus entnommen wird. (Er konnte eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für resorbirten Zucker, sog. alimentäre Glykosurie, ausschliessen, da auch nach langem Hungern Glykosurie eintrat. Gleichfalls bei Hungerthieren fand er Hyperglykämie und ein Schwinden des Leberglykogens.)

Da ich Gelegenheit hatte, die Versuche meines damaligen Collegen mit zu verfolgen, so beschloss ich im Einverständniss mit ihm, weitere Untersuchungen darüber anzustellen, wie man das Wesen dieser Acetonglykosurie deuten, und ob man sie mit den anderen bekannten, theils experimentell erzeugten, theils klinisch beobachteten Formen von Zuckerausscheidung im Harn in Parallele setzen könne. Die Versuchsanordnung war durch Ruschhaupt's Angaben klar vorgezeichnet. Die Thiere befanden sich in einer grossen, luftdicht abgeschlossenen Glasglocke, durch welche Luft hindurchgesaugt wurde. Die Luft trat in die Glocke durch eine sich gabelnde Leitung ein, deren einer Zweig eine mit Wasser, deren anderer eine mit Aceton

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 127.

gefüllte Waschflasche passirte. Durch Regelung vermittels Klemmschrauben wurde, je nach der Tiefe der erzielten Narkose, ein verschieden hoher Acetongehalt der dem Thier zu Gebote stehenden Luft erzielt. Die Thiere (Kaninchen) wurden etwa 2 Stunden in tiefer Narkose gehalten, sofort nach Beendigung derselben der Harn abgedrückt oder durch Katheter entnommen und auch während der folgenden 2 Tage untersucht. Es wurde, wenn nichts anderes unten

TABELLE

Laufende Nr. der Versuche	Dauer der Aceton-Inhalation	Dauer der tiefen Narkose	Aussen-temperatur	Temperatur in ano (Anfang und Ende der Narkose)	Ausfall der Trommer-schen Probe negativ —, positiv +
II	2 h. 10 m.	—	14°	36,6—28°	sofort nach Beendigung der Narkose — 4 Stunden darnach +
III	3 h. 20 m.	1 h. 20 m.	21°	36,4°—?	sofort nach der Narkose — 1. und 2. Tag —
IV	4 h. 10 m.	2 h. 20 m.	19—20°	?	sofort nach der Narkose — 1. Tag —
V	5 h.	3 h. 30 m.	17,5°	38,0—32,7°	sofort nach der Narkose — Nachtharn — 1. Tag —
VIII	4 h.	3 h. 30 m.	23—24°	36,5—31,5° 32,5° 24,5° (Morgens) 30,5° (1 Tag darauf)	sofort nach der Narkose — 5 Stunden darnach — Nachtharn + 1. Tag kein Harn
IX	5 h.	3 h. 10 m.	20—21°	38,8—33,5° (Morgens) 38,0°	sofort nach der Narkose + nach 3 Stunden + 1. Tag —
XIV	4 h. 20 m.	2 h. 10 m.	22,5°	38—36°	sofort nach der Narkose — nach 8 Stunden —
XVI	3 h. 45 m.	1 h. 30 m.	24,5°	39,2—36,2°	8 Stdn. nach d. Narkose —
XVII	5 h. 45 m.	2 h. 30 m.	26°	38,0—30,5°	Nachtharn + 1. Tag 11 h. + 1. Tag 5 h. —
XVIII	4 h. 40 m.	3 h.	20,4—23°	38,7—29,0°	5 Std. nach der Narkose — Nachtharn —
XIX	4 h.	2 h.	15—16°	28,0—34,5°	sofort nach der Narkose — Nachtharn — 1. Tag —
XX	4 h. 15 m.	2 h. 30 m.	17,5°	39,5—34,5°	Nachtharn + 1. Tag +
XXI	4 h.	2 h.	17°	39—37°	sofort nach der Narkose — Nachtharn — 1. Tag —

bemerkt ist, die Trommer'sche Probe zum Zucker-Nachweis benutzt. Ohne auf die bei der Narkose eintretenden Erscheinungen einzugehen, die in ausführlicher Weise von Albertoni [1]) geschildert sind, scheint es mir doch mit Rücksicht auf meine Resultate wichtig zu betonen, dass die Thiere fast ausnahmslos, sobald sie wirklich narkotisirt waren, deutliche Anzeigen von Dyspnoe aufwiesen.

1) Albertoni, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVIII. S. 218.

I.

Beobachtungen zur Zuckerprobe	Thier lebt nach Aufhören der Inhalation	Versuchsanordnung
—	4 Stunden	Aufs Brett aufgespannt, Trachealcanüle, Athmung durch Müller'sche Ventile mit Aceton und Wasser gefüllt.
—	erholt sich	Athmung in Glocke, s. Beschreibung.
—	erholt sich	Athmung in Glocke, s. Beschreibung.
—	erholt sich	Athmung in Glocke, s. Beschreibung.
Beim Abkühlen deutlich + Beim Abkühlen deutlich + Trommer'sche u. Fehling-sche Probe +	1 Tag	Athmung in Glocke, s. Beschreibung, durch öfteres Abspülen mit Wasser abgekühlt.
—	erholt sich	Gleiche Versuchsanordnung, ohne künstliche Abkühlung.
—	erholt sich	Gleiche Versuchsanordnung, ohne künstliche Abkühlung.
—	erholt sich	Gleiche Versuchsanordnung, ohne künstliche Abkühlung.
Beim Erhitzen geringe Reduction, die beim Abkühlen zunimmt.	1 Tag	Gleiche Versuchsanordnung, mit Wasser abgekühlt.
—	stirbt in der Nacht	Gleiche Versuchsanordnung, mit Wasser abgekühlt.
—	erholt sich	Gleiche Versuchsanordnung. Inspirationsgasgemisch: Luft und Stickstoff im Verhältniss 2 : 1, dann 1 : 1.
Reduction erst bei Abkühlung Reduction erst bei Abkühlung	1 Tag	Gleiche Versuchsanordnung. Gasgemisch: Luft und Stickstoff im Verhältniss 2 : 1, zum Schluss durch ungenügende Ventilation: erheblichere Dyspnoë während 30′.
—	erholt sich	Gleiche Versuchsanordnung. Inspirationsgasgemisch: Luft und Stickstoff. Verhältniss: 1 : 2, zuerst 5′, dann zweimal je 30′, dazwischen Luft.

Gleich die ersten Versuche, die ich anstellte, führten zu einem überraschenden Resultat: Obwohl, wie gesagt, die von Ruschhaupt angegebenen Versuchsbedingungen genau befolgt wurden, konnte ich nur ausnahmsweise Glykosurie feststellen. Dass eine ungenügende Zufuhr von Aceton nicht etwa daran Schuld sein konnte, geht aus einem Versuch (No. 6) hervor, in welchem ich im Blut nach der Messinger'schen Methode 0,6 Proc. Aceton fand; trotzdem bestand keine Hyperglykämie. An der Thatsache der Traubenzuckerausscheidung bei Ruschhaupt kann nicht gezweifelt werden; das geht daraus hervor, dass die Gährungsprobe positiv ausfiel, und dass das Osazon scharf bei 203—204° schmilzt. Unter diesen Umständen blieb nichts anderes übrig, als nach Nebenumständen zu suchen, die vielleicht, ohne dass Aceton selbst das Wirksame ist, die Zuckerausscheidung begünstigen. Es musste da mit Rücksicht auf das vorliegende Material an zweierlei gedacht werden: Durch die unter Hoppe-Seilers Leitung von Araki [1]) ausgeführten eingehenden Studien ist zunächst gezeigt worden, dass durch Sauerstoffmangel Glykosurie bei gefütterten Thieren herbeigeführt wird, während sie bei Hungerthieren meist ausbleibt, und dass der Zucker dem Glykogenvorrath des Körpers entstammt. Die bei der Einwirkung der verschiedensten Gifte auftretende Glykosurie führt Araki auf die gleiche Ursache zurück. Er untersuchte unter anderem Kohlenoxyd, Curare, Strychnin, Morphin, Amylnitrit und Veratrin. Schon vorher hatte Zuntz [2]) bezüglich des Curare-Diabetes die Beobachtung gemacht, dass, wenn bei demselben für regelmässige Ventilation und konstant bleibende Körpertemperatur gesorgt war, sich im Harn niemals Zucker zeigte. In einer unter seiner Leitung später angefertigten Arbeit von Sauer [3]) wird nochmals betont, dass selbst nach verhältnissmässig grossen Dosen, so lange das Allgemeinbefinden der Thiere nicht gestört war, Glykosurie bei Hunden und Kaninchen niemals eintrat. Zweitens aber konnte Araki durch künstliche Abkühlung normaler Thiere den gleichen pathologischen Harnbefund herbeiführen: Wenn bei Kaninchen die Temperatur in ano etwa unter 26° gefallen war, so fand sich kurz nach der Abkühlung ausnahmslos Zucker im Harn und zwar zwischen 0,75 und 2,5 Proc. Er glaubt, dass auch hier der Sauerstoffmangel das Wirksame ist, da ja die Athmung bei der Ab-

---

1) Araki, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XV. S. 335 und 546; Bd. XVI. S. 453; Bd. XIX. S. 422.

2) Zuntz, Archiv f. Anat. und Physiol. 1884. S. 380.

3) Sauer, Pflüger's Archiv Bd. XLIX. 1891. S. 423.

kühlung seltener und oberflächlicher wird, der Blutdruck sinkt und die Herzcontraction sich verlangsamt.

Wie aus der vorgedruckten Tabelle I hervorgeht, konnte ich in 5 von 13 Fällen eine Acetonglykosurie beobachten, während vor Beginn der Narkose der Harn nicht reducirte. — Dabei wurden nur die Fälle berücksichtigt, in welchen die Thiere längere Zeit nach der Narkose am Leben blieben. — Und in 4 von diesen 5 Fällen war entweder in Folge Aufspannens oder künstlicher Abkühlung des Thieres die Körpertemperatur erheblich gesunken (Versuch No. II, VII, IX, XVII). Dass allerdings ein Sinken der Körpertemperatur bis auf etwa 29° nicht immer Glykosurie zur Folge haben muss, geht aus dem Versuch No. XVIII hervor und ferner aus der Thatsache, dass bei einer ohne Dyspnoe einhergehenden Narkose, wie sie Urethan bei einer Gabe von 1 g pro Kilogramm Thier herbeiführt, trotz starker künstlicher Abkühlung Zuckerausscheidung nicht erzielt wurde.

TABELLE II.

Laufende Nummer des Versuches	Versuchsanordnung: 1 g Urethan pro Kg per os, aufgespannt und öfters mit Wasser abgespült. Thier bleibt aufgespannt während:	Aussen-temperatur	Temperatur in ano (Anfang und Ende der Narkose	Ausfall der Trommer-schen Probe negativ —	Thier lebt nach Beendigung des Versuches
X	4 h. 45 m.	—	38,5—28,5°	sofort nach Beendigung des Versuches — 1. Tag —	2 Tage
XII	3 h. 35 m.	28—30°	39—35,5°	sofort nach Beendigung des Versuches — 1. Tag —	erholt sich
XV	3 h. 10 m.	—	38—29°	4 Std. nach Beendigung des Versuches — 1. Tag —	erholt sich

Um den Einfluss des Sauerstoffmangels bei Acetonnarkose gesondert untersuchen zu können, verfuhr ich in den Versuchen XIX — XXI der Tabelle I so, dass das die Aceton- und Wasserflasche passirende Gasgemisch nicht wie bisher Luft war, sondern eine Mischung von reinem Stickstoff und Luft. Die Mischung wurde so hergestellt, dass die durch die Wasserstrahlluftpumpe angesaugte Luft einerseits und der aus einer Bombe entströmende Stickstoff andererseits, nachdem sie je eine Gasuhr passirt hatten, sich in einer grösseren Flasche vermischten, um dann vermittels T-Rohres den beiden oben genannten Waschflaschen zugeführt zu werden. Durch Klemmschrauben konnte sowohl die Mischung von Stickstoff und Luft als die Beimengung von Acetondämpfen zu dem Gasgemisch

regulirt werden. Die Versuche zeigen, dass in einem Fall, wo am Schluss des Versuchs in Folge ungenügender Ventilation sehr erhebliche Dyspnoe herbeigeführt wurde, Glykosurie auftrat, während in den beiden anderen Fällen der Harn nicht reducirte. Man darf daher wohl annehmen, dass für die Erzeugung der Acetonglykosurie einerseits die Abkühlung der Thiere, andererseits die Dyspnoe, sofern sie einen erheblichen Grad erreicht hat, von Bedeutung ist.

Im Vorstehenden wurde die Ausscheidung einer die alkalische Kupferoxydullösung reducirenden Substanz als gleichbedeutend mit Traubenzuckerausscheidung hingestellt. Ruschhaupt hat auch, wie schon erwähnt, zweifellos Traubenzucker in den reducirenden Harnen nach Acetonnarkose nachgewiesen. Es fiel mir aber bisweilen auf, dass bei Anstellung der Trommer'schen Probe, nachdem selbstverständlich das so häufig im Kaninchenharn enthaltene Eiweiss entfernt war, der Harn zunächst die Kupferlösung stark entfärbte und dann entweder erst nach langem Erhitzen oder beider Abkühlung die Ausscheidung des Oxydulhydrats zeigte. Daher wurde es mir zweifelhaft, ob in allen Fällen von Acetonglykosurie wirklich Traubenzucker ausgeschieden wird. Ich stellte mehrfach die quantitative Gährungsprobe an, die einen Traubenzuckergehalt von 0,5 — 2,5 Proc. ergab.

Nun hat ganz kürzlich nach Abschluss dieser Versuche Paul Mayer [1]) mit Hilfe der Bromphenylhydrazin- und der Orcinsalzsäureprobe gezeigt, dass bei der durch Sauerstoffmangel eintretenden Glykosurie, wie sie bei incompensirten Herzfehlern, Lungenerkrankungen und auch bei an Thieren künstlich erzeugter Dyspnoe von ihm untersucht wurde, Glukuronsäure im Harn ausgeschieden wird, und dass dieselbe u. A. auch in einem Fall von Curarevergiftung bei ungenügender Ventilation nachzuweisen war. Die oben erwähnte Arbeit von Sauer enthält nun folgenden Passus:

„Bemerken will ich hier, dass in 2 Fällen (von Curarevergiftung) nach längerem Erhitzen ein gelber Niederschlag im Reagenzglas entstand (bei Anstellung der Trommer'schen Probe), der auf die Anwesenheit von Traubenzucker in dem untersuchten Harn hinzudeuten schien; indess in Wirklickeit ergab sich durch die in beiden Fällen ausgeführte Gährungsprobe, dass die reducirende Substanz nicht Traubenzucker war, was auch schon durch das verspätete Auftreten des Kupferoxydulhydrates nach dem Kochen wahrscheinlich geworden war.“

Es ist auf Grund dieser Beobachtung, wie ich in Uebereinstimmung mit Herrn Professor Zuntz aussprechen darf, nicht zweifel-

---

1) Mayer, Verein f. inn. Medicin zu Berlin: Sitzung vom 4. Februar 1901.

haft, dass Zuntz bei seinen Curareversuchen auch bisweilen Glukuronsäure vor sich gehabt hat. Ferner wurde von Brat [1]) bei Arbeitern, die sich eine Anilinvergiftung im Betriebe zugezogen hatten, theils Traubenzuckerausscheidung, theils Glukuronsäureausscheidung, und zwar bei dem gleichen Individuum abwechselnd, beobachtet. Wir haben es bei der hier vorliegenden Methämoglobinvergiftung auch mit einem Sauerstoffmangel des Organismus zu thun.

Es ist daher sehr wohl möglich, da ich genau das gleiche, characteristische, abnorme Verhalten bei der Anstellung der Trommer'schen Probe in Fall VIII, XVII und XX beobachtete, dass auch in den reducirenden Harnen nach Acetonnarkose Glukuronsäure, zum Theil zusammen mit Traubenzucker enthalten war. In Fall XVII wurde ja, wie schon erwähnt, gährungsfähiger Zucker nachgewiesen.

Fasse ich zum Schluss das Ergebniss meiner Versuche zusammen, so stellt sich die durch Acetonnarkose herbeigeführte Ausscheidung reducirender Substanzen im Harn heraus als eine Folge von secundären, durch die Narkose herbeigeführten Schädigungen des Organismus, als eine Folge stärkerer Abkühlung oder hochgradiger Dyspnoe. Durch dieses Resultat wird es nun erklärlich, dass in den früheren Arbeiten über Acetonvergiftung nur ausnahmsweise (v. Jaksch) etwas über das Reductionsvermögen des Harns zu finden ist. Es erklärt sich ferner die Thatsache, dass auch die anderen Körper der Alcohol- und Chloroformgruppe in seltenen Fällen Glykosurie hervorrufen, und man wird insbesondere die durch Aethernarkose eintretende Glykosurie, wie sie Ruschhaupt beobachtet hat, wohl ebenfalls als eine Folge secundärer, durch die Narkose bedingter Störungen des Organismus auffassen dürfen.

Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. N. Zuntz herzlichst für das rege Interesse zu danken, das er dem Fortgang meiner Versuche entgegengebracht hat.

---

1) Brat, Verein f. innere Medicin (Berlin): Sitzung vom 25. Februar 1901.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber einige krampferregende Morphinderivate und ihren Angriffspunkt.

Von

Dr. **Albert C. Barnes** aus Philadelphia.

Beim Kochen einer alkoholischen Lösung von Morphinkalium mit der äquivalenten Menge von chloressigsaurem Kalium entsteht das Kalisalz einer neuen Säure, die höchst wahrscheinlich als Morphoxylessigsäure oder Morphinglycolsäure anzusprechen ist. Aus dem gebildeten Kalisalz wird durch äquivalente Menge HCl die betreffende Säure in Freiheit gesetzt und krystallisirt aus der Lösung nach Aetherzusatz in schönen Nadeln aus. Die Einwirkung verläuft nach dem Schema:

$$C_{17}H_{18}NO_3K + ClCH_2COOK = C_{17}H_{18}NO_3.CH_2.COOK + KCl$$

Das pharmakologische Institut erhielt das so gewonnene Präparat von Herrn Dr. Vieth in Ludwigshafen, welcher an anderem Orte über die chemischen Eigenschaften desselben berichten wird. Hier sei von den Notizen, die ich der Freundlichkeit des Darstellers verdanke, nur mitgetheilt, dass sich die Substanz aus verdünntem Alkohol leicht umkrystallisiren lässt und bei 192° C. unter Schäumen einen scharfen Zersetzungspunkt zeigt. Da sich aus der Säure Morphin nicht wieder abspalten lässt, so kann ihre Constitution als Morphoxylessigsäure nicht mit Sicherheit als erwiesen gelten; dieselbe ist aber nach der Darstellung wie nach den Resultaten der Elementaranalyse höchst wahrscheinlich. Wir werden sie vorläufig als Morphoxylessigsäure bezeichnen. Sie ist in Wasser leicht löslich; mit Alkalien bildet sie Salze und das morphoxylessigsaure Kali krystallisirt aus Alkohol in Nadeln aus.

Pharmakologisch ist diese Morphoxylessigsäure so gut wie unwirksam, 1 g der Säure per os ruft an mittelgrossen Kaninchen nur einen kurz vorübergehenden Zustand von Abstumpfung der Grosshirnfunktionen hervor, ähnlich kleineren Dosen von Papaverin; 0,1 g der Säure in die Vene injicirt wird gleichfalls mit diesen geringen Symptomen vertragen.

Hingegen zeigen die Methyl- und Aethylester dieser

Säure eine vollständig veränderte Wirkung. Sie sind bei subcutaner und intravenöser Injection Krampfgifte, die am Säugethier pikrotoxinartige Convulsionen hervorrufen.

Die Ester entstehen nach der bekannten Esterificirungsmethode, wenn man die Säure in Methyl- oder Aethylalkohol auflöst und Salzsäure einleitet. Die gebildeten Ester können durch Aetherextraction von der ätherunlöslichen Säure getrennt werden. Die salzsauren Salze der wasserunlöslichen Ester sind firnissartig, aber in Wasser löslich. Wie alle Glykolsäureester werden sie von NaOH schon in der Kälte äusserst leicht verseift. Hierbei entsteht dann wieder freie Morphoxylessigsäure, welche sich durch ihren Zersetzungspunkt von 192° und durch ihre Krystallform erkennen lässt. Sowohl nach der Darstellung als nach diesen Resultaten der Verseifung kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die entstandenen Producte als Methyl- und Aethylester der Morphoxylessigsäure anzusehen sind, und es ergiebt sich der interessante Gegensatz, dass aus der ungiftigen Säure durch Esterificirung heftige Krampfgifte entstehen, Dass wir es hier nicht etwa mit einer von dem Morphincomplex im Molecul unabhängigen Wirkung aller Glykolsäureester zu thun haben, erscheint wohl selbstverständlich; doch überzeugte ich mich auch davon, dass ein dem Morphinderivat analog gebauter Phenoxylessigsäureaethylester durchaus nicht als Krampfgift wirkt.

Die nach demselben Verfahren dargestellte Morphoxylpropionsäure erwies sich gleich der Morphoxylessigsäure als ein sehr ungiftiger Körper; der Morphoxylpropionsäureäthylester sowie der Buttersäureäthylester zeigten dagegen eine ganz analoge krampferregende Wirkung, wie die Ester der Essigsäure. Ich unterzog mich daher gern der Aufgabe, die Wirkung dieser von Herrn Dr. Vieth in dankenswerther Weise zur Verfügung gestellten Ester einer experimentellen Analyse zu unterziehen. Ihre toxikologischen Eigenschaften stimmen so sehr überein, dass eine für alle vier Ester gemeinsame Schilderung gegeben werden kann.

a. Wirkung auf Frösche.

Gaben von 2 mg — 2 cg versetzen eine Temporaria zuerst in ganz leichte Narkose, so dass sie die üblichen Bewegungen mit dem Kopfe und dem ganzen Körper beim Drehen des Tellers unterlässt; manchmal gelingt es auch, sie dauernd in Rückenlage zu bringen. Darnach lässt sich eine deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit constatiren, Erschütterung der Unterlage ruft leichte Zuckungen hervor. Von diesem Zustand aus pflegen dann plötzlich, beginnend mit

dem bekannten „Schrei“, klonische Convulsionen heftigster Art auszubrechen, welche den characteristischen Pikrotoxinkrämpfen so sehr gleichen, dass eine nähere Beschreibung unnöthig ist. Die Krämpfe dauern mit Unterbrechungen fort, gehen aber allmählich immer mehr in Streckbewegungen, später Streckkrämpfe über, bis zum Schluss das Thier von einem mit Strychnin vergifteten nicht zu unterscheiden ist. Daran schliesst sich dann weiter centrale (nicht curareartige) schlaffe Lähmung an. Noch aus diesem Zustand kann Erholung erfolgen, meist tritt aber der Tod ein.

Man kann demnach folgende Wirkungen beobachten: Zuerst geringe Narkose, dann pikrotoxinartige Krämpfe, zugleich Steigerung der Reflexerregbarkeit, die später in strychninartigen Starrkrampf übergeht, schliesslich centrale Lähmung und Tod.

Bei Fröschen, denen einige Tage vorher das Rückenmark unterhalb der Medulla durchtrennt war, traten die pikrotoxinartigen Convulsionen nicht in deutlicher Weise auf, dagegen folgte auf die Steigerung der Reflexerregbarkeit ein Zustand, in welchem scheinbar spontan abwechselnd mit den Hinterbeinen Beugungen und Streckungen ausgeführt wurden, so lebhaft, dass daraus Fortbewegung resultirte, einerlei, ob die Thiere auf dem Bauch oder Rücken lagen. Erst dann traten die Starrkrämpfe rein auf, denen Lähmung folgte.

Die Athmung intacter Thiere wird zuerst wenig verändert, dann zeigt sich starke „Krampfathmung“ in Gruppen, welche von längeren Pausen unterbrochen werden, bis schliesslich Athmungsstillstand erfolgt.

Am Herzen sieht man eine allmähliche Abnahme der Frequenz, hauptsächlich bedingt durch Verlängerung der Pausen zwischen den einzelnen Schlägen, welche von unmessbar kurzer Zeit beispielsweise bis 2,3″ wuchsen, während die Dauer der Contractionen nur wenig (z. B. von 1″ auf 1,4″) zunimmt. Hierbei ist eine Vaguswirkung unbetheiligt, denn auch nach Atropinisirung treten alle Erscheinungen am Herzen ganz unverändert auf.

Fast in allen Fällen war nach einiger Zeit am Ventrikel deutliche Gruppenbildung zu constatiren, welche so zu Stande kam, dass der Vorhof rhythmisch und langsam pulsirte, während der Ventrikel sich nicht auf jede Vorhofssystole hin contrahirte, sondern nach jedem zweiten oder dritten Schlage eine Contraction ausfallen liess und erst nach der nächsten Vorhofsystole sich wieder zusammenzog.[1])

1) Anmerkung: Derartige nach verschiedenen Giften schon mehrfach beobachtete Veränderungen sind eben bei der Antiarinvergiftung von Straub einer genaueren Analyse unterzogen worden (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLV. S. 346).

Die Höhe der Ventrikelpulse ändert sich im Anfang nicht, allmählich nimmt aber auch die Energie der Herzcontraction bis zum Stillstand ab.

Sind demnach die Wirkungen unserer Substanzen auf Frösche verhältnissmässig complicirter Art, zusammengesetzt aus Convulsionen, strychninartigen Krämpfen, Lähmung und Beeinflussung des Herzens, so zeigt es sich, dass bei Warmblütern, speciell bei Kaninchen, das Symptomenbild sich auf eine reine Krampfwirkung beschränkt.

b. Wirkung auf Warmblüter.

Gaben von 0,02—0,05 g pro Kilogramm subcutan eingespritzt rufen bei Kaninchen nach 3—10 Minuten heftige Krampfanfälle hervor, denen entweder ein Prodromalstadium vorhergehen kann, in welchem das Thier mit erhobenem Kopf, leicht gespreizten Beinen und deutlich zitternd dasitzt, oder die ganz plötzlich einsetzen. Dabei kann das Kaninchen in grossem Bogen durch die Luft und vom Tisch auf den Boden geschleudert werden, dann liegt es in Seitenlage und führt mit den Extremitäten die heftigsten klonischen, aber coordinirten Bewegungen aus, Lauf- und Trampelbewegungen, anfangs noch unterbrochen durch freie Intervalle, in denen es sich wie normal aufsetzt, bald aber in ununterbrochener Folge. Dazwischen können kurzer Opisthotonus und Streckbewegungen eintreten, die aber rasch wieder durch die klonischen Bewegungen abgelöst werden. Die Gesichtsmuskulatur führt heftige mimische Krämpfe aus, die Augen zeigen rotatorischen Nystagmus, am charakteristischsten sind aber heftige Kaumuskelkrämpfe, bei denen das Thier mit den Zähnen knirscht und sich oft Zunge und Lippen blutig beisst.

Das Thier kann schon im ersten Anfall eingehen, wenn die Krämpfe die Athemmuskulatur ergreifen; hilft man ihm aber mit einigen manuellen künstlichen Respirationen über dieses und nachfolgende gleiche Stadien weg, so zeigt sich, dass das Athemcentrum nicht gelähmt ist. Vielmehr kann das Thier noch nach 10 mal grösseren Dosen stundenlang in Krämpfen liegen, wenn nur rechtzeitig immer kurze Zeit künstlich respirirt wird. Es ist erstaunlich, dass dabei die Centren nicht ermüden. Aber eine Abnahme der Krämpfe liess sich nicht constatiren.

Bei intravenöser Injection sind wesentlich kleinere Dosen wirksam. 2—3 mg rufen schon Krampfanfälle hervor, die sehr schnell einsetzen, von denen sich aber das Thier nach auffallend kurzer Zeit wieder erholt. In interessantem Gegensatz zu dieser sehr heftigen, aber, falls nicht tödtlich, rasch vorübergehenden Wirkung intravenöser Gaben steht die Unwirksamkeit der Ester, wenn sie per os gegeben werden. Auch die 20 fache Menge der Dosis, welche, subcutan bei-

gebracht, nach etwa 5 Minuten unter den heftigsten Krämpfen tödtet, bleibt bei Einführung in den Magen des Kaninchens völlig wirkungslos. Diese Abhängigkeit der Wirkung von der Aufnahmspforte ist auf die leichte Spaltbarkeit der Ester zurückzuführen, welche im Magendarmcanal schon vor der Resorption die Bedingungen ihrer Zerlegung in die ungiftige Morphoxyessigsäure und den Alkohol finden.

Die in folgendem geschilderten Versuche wurden alle mit subcutanen Injectionen ausgeführt.

Nach dem Tode wurde, wenn vorher lange Krämpfe bestanden hatten, schon nach 5 Minuten der Beginn der Todtenstarre constatirt. Nach $^1/_2$ Stunde ist das Thier vollkommen steif. Während der Krämpfe stieg die Körpertemperatur (im Rectum gemessen) in einem Falle von 39,35 auf 39,8. Bei einem Hunde wurde 6 Minuten nach dem Tode im Oesophagus 43° C. gemessen.

Am Hund und an der Katze treten ganz ähnliche Krämpfe auf, wie beim Kaninchen. Beim Hunde stellt sich vorher Erbrechen und Durchfall nach subcutaner Gabe, bei beiden Thieren Speichelfluss ein. Nach einem Prodromalstadium, in welchem die Thiere auf jedes Geräusch hin sofort zusammenschrecken, erfolgen dann die typischen Krämpfe, klonische Lauf- und Zappelbewegungen, Zuckungen im Schwanz und Nacken Kaumuskelkrämpfe etc. Hunde müssen während der Anfälle künstlich geathmet werden.

Bei einem Kaninchen wurde während der Krämpfe die Muskulatur eines Hinterbeines freigelegt. Man sah deutlich blitzartige Zuckungen der ganzen Muskeln und Muskelgruppen, während fibrilläre Zuckungen fehlten.

Die Athmung scheint durch nicht krampfmachende Dosen nicht wesentlich afficirt zu werden.

Die Analyse des Blutdrucks beim Kaninchen ergab, dass die Blutdruckcurve bis zum Eintritt der Krämpfe vollkommen ungeändert blieb. Ebenso liess sich feststellen, dass am curarisirten Thiere nach Injection auch grosser Giftdosen überhaupt keine Veränderung des Blutdrucks eintrat. Daraus geht hervor, dass die vasomotorischen Centren bei der Wirkung unserer Körper unbetheiligt sind. Dieses Verhalten steht in auffallendem Gegensatze zu den durch Pikrotoxin und verwandte Gifte ausgelösten Krämpfen, bei welchen bekanntlich zugleich mit dem Eintritt des Krampfes auch die vasomotorischen Centren erregt werden. Dasselbe erhellt auch aus dem Verhalten des Blutdrucks bei Thieren, welche die heftigsten Krämpfe hatten. Nach dem Ende des Krampfes geht die Blutdruckcurve einfach zur Norm zurück, sie sinkt nicht nach jedem Anfall, wie wir es nach dem

Strychninkrampf zu sehen gewohnt sind, unter den alten Stand herab. Ja, nachdem das Thier mehrere Stunden in den allerheftigsten Krämpfen gelegen hat, ist am Schlusse der Blutdruck noch auf der alten Höhe. Es zeigt sich also, dass die Krämpfe an sich, und zwar heftige und langdauernde Krämpfe, keinen ermüdenden oder erschöpfenden Einfluss auf die vasomotorischen Centren haben. Dagegen ist der Blutdruck sehr empfindlich gegen Störungen der Athmung. Jedem Stillstand der Respiration durch Athemmuskelkrämpfe folgen starke Blutdrucksenkungen, die sich erst allmählich wieder ausgleichen. Deshalb thut man gut, bei diesen Versuchen sich dauernd künstlicher Athmung zu bedienen. Während der Blutdrucksteigerungen am nicht curarisirten Thier kann, bedingt durch die Drucksteigerung und durch Vermittlung des Vagus, eine Pulsverlangsamung eintreten. Sonst bleibt der Puls ganz unverändert. Der Vagus ändert seine Reizbarkeit gleichfalls im Gegensatz zur Pikrotoxinvergiftung nicht. Vagusdurchschneidung wie Atropinisirung lässt charakteristische Veränderungen im Verlauf der Vergiftung nicht auftreten. Es zeigt sich also, dass die beschriebenen Substanzen auf Herz und Gefässe ebenso wenig einwirken, als auf die vasomotorischen Centren. Wir haben es mit einem Gifte zu thun, dessen einzige Wirkung bei Kaninchen eine centrale ist, die zu heftigen klonischen Krämpfen führt.

Bei der isolirten Wirkung unserer Substanzen schien es aussichtsreich, den Angriffspunkt der Krampferregung im Centralnervensystem der Kaninchen festzustellen. Es wurden zu dem Zwecke systematische Durchschneidungsversuche ausgeführt, über deren interessantes Resultat in Folgendem zu berichten ist.

Die Operationen, bei welchen ich mich der Hilfe von Herrn Dr. Magnus zu erfreuen hatte, wurden in Aethernarkose ausgeführt. Es wurde dann stets gewartet, bis alle Shokerscheinungen vorüber waren. Der Vergiftung folgte jedesmal die Section, durch welche das Gelingen des Eingriffs und seine genaue Localisation festgestellt wurde.

Versuch I. Kaninchen, 1010 g.

10 h. Durchschneidung des Rückenmarkes in der Höhe des zweiten Brustwirbels in Aethernarkose. Das Thier wird darauf, um Abkühlung zu vermeiden, in den Brütschrank mit 28° C. gesetzt. Nachmittags sind die Reflexe (Patellarreflexe, Abwehrbewegungen auf Kneifen) am Hinterthier vollkommen deutlich; der Hinterkörper ist gelähmt.

3 h. 10—20 m. Injection von 0,08 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

3 h. 22 m. Unruhe am Vorderkörper.

3 h. 40 m. Starke klonische Krämpfe des Vorderthieres; Lauf- und Zappelbewegungen der Vorderbeine, mimische und Kaumuskelkrämpfe. Der Hinterkörper absolut ruhig, die Patellar- u. s. w. Reflexe vollständig ungeändert.

3 h. 50 m. Athmungsstillstand, im Anschluss daran in Folge der Erstickung leichte Streckbewegungen der Hinterbeine, die nach künstlicher Athmung sofort wieder aufhören.

3 h. 57 m. Die Krämpfe der Vorderbeine dauern ununterbrochen fort.

3 h. 58 m. Exitus durch Versagen der Athmung.

Section bestätigt die vollständige Durchtrennung des Rückenmarkes in der Höhe des zweiten Brustwirbels.

Dieser, wie mehrere andere Versuche zeigten darnach auf das Deutlichste, dass das Rückenmark am Zustandekommen der Krämpfe vollständig unbetheiligt ist. Damit ergiebt sich ein interessanter Gegensatz zum Pikrotoxin, welches nach Luchsinger[1]) und Gottlieb[2]) auch vom Rückenmark aus krampferregende Wirkungen besitzt.

Die nächste Aufgabe war, die Medulla und das Rückenmark gemeinsam vom Gehirn zu trennen.

Versuch II. Kaninchen, 1040 g.

10 h. 30 m. Nach Anlegung der Trachealcanüle Eröffnung des Schädels am Occiput, Freilegung des Kleinhirns und Durchschneidung desselben und des Pons. Dabei starke Bewegung des Thieres, Pupille maximal erweitert, nach Sondirung des Schnittes maximal verengt. Cornealreflex dauernd erloschen.

10 h. 58 m. Spontane Athmung, Reflexe an den Beinen sind ganz deutlich und zwar gesteigert.

11 h. — m.
11 h. 20 m.
11 h. 40 m. } Injection von je 0,05 g Aethylmorphoxylessigsäureester. Darnach keine Krämpfe, Reflexe sind dauernd unverändert gesteigert.

12 h. 2 m. Thier getödtet. Section: Der Schnitt hat das Kleinhirn und den Pons gerade in der Mitte durchtrennt. Vierhügel und Hirnschenkel ganz unverletzt. Nur auf der linken Seite besteht ganz lateralwärts eine schmale, undurchtrennte Brücke der Kleinhirnhemisphäre. Pons ganz durchschnitten.

Es ergiebt sich also, dass im Gegensatz zum Pikrotoxin unsere Substanz auch an der Medulla oblongata nicht angreift. Der nächste Versuch dient der Frage, ob das Grosshirn zum Zustandekommen der Krämpfe nöthig sei.

---

1) Luchsinger, Pflüger's Archiv Bd. XVI. S. 532. 1878.

2) Gottlieb, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXX. S. 21. 1892.

Versuch III. Kaninchen, 950 g.

3 h. 25 m. Nach Tracheotomie wird in Aethernarkose der Schädel eröffnet und beide Hemisphären mit dem scharfen Löffel abgetragen. Blutung gering. Darnach gute Athmung, Cornealreflex erhalten. Patellarreflexe leicht gesteigert. Anfangs Seitenlage.

3 h. 39 m. 0,1 g Aethylmorphoxylessigsäureester. Das Thier sitzt ganz ruhig.

3 h. 47 m. Typische Krämpfe aller vier Beine, der Gesichtsmuskeln, Kaumuskeln u. s. w.

3 h. 55 m. Thier getödtet. Section: Erhalten sind Medulla, Kleinhirn, Pons, Hirnschenkel, Chiasma, Vierhügel, Thalami optici. Der dritte Ventrikel liegt offen. Der Schnitt geht beiderseits an der lateralen Grenze der Thalami optici schräg von hinten aussen nach vorn innen, so dass vor dem Monroe'schen Loch entsprechend dem Beginn des Balkens noch ein Stück übrig geblieben ist. Beide Hemisphären fehlen vollkommen.

Es zeigt sich also, dass bei einem Thier, dem das Grosshirn extirpirt ist, die characteristischen Krämpfe trotzdem ausbrechen.

Der nächste Versuch bestätigte das Resultat und zeigte, dass auch noch weitere Theile fehlen können, ohne das Entstehen der Krämpfe zu verhindern.

Versuch IV. Kaninchen, 930 g.

4 h. Eröffnung des Schädels. Abtragung des Grosshirns. Darauf kurzer Shok mit Athmungsstillstand. Künstliche Athmung.

4 h. 30 m. Wieder spontane Athmung. Reflexe in den Beinen deutlich. Allmählich bilden sich deutliche Uhrzeigerbewegungen aus.

4 h. 50 m. Injection von 0,1 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

5 h. Mitten aus den Uhrzeigerbewegungen heraus ändert sich das Bild plötzlich und es treten die für das Morphinderivat charakteristischen Krämpfe in heftigster Form auf, so dass sie sich deutlich von den früheren Bewegungen des Thieres unterscheiden.

5 h. 13 m. Thier getödtet. Section: Erhalten ist die Medulla, Pons, Hirnschenkel, Chiasma n. opt., Kleinhirn, Vierhügel. Der Schnitt geht quer durch die Mitte der Thalami optici und des dritten Ventrikels bis unmittelbar vor das Chiasma n. opt. Rechts ist ausser dem halben Thalamus alles entfernt, links ist ein kleiner Theil des Hinterhauptlappens seitlich vom Thalamus erhalten.

Wird also das Grosshirn und der vordere Theil des Thalamus opticus durch einen Schnitt abgetrennt, so treten die Krämpfe trotzdem auf. Weiter mit den Durchschneidungen nach hinten zu gehen, erschien nicht rathsam, da schon in diesem Experiment Zwangsbewegungen aufgetreten waren und zu erwarten war, dass diese nach Durchschneidung der Hirnschenkel derart in den Vordergrund treten würden, dass die Unterscheidung von den hier studirten Krämpfen Schwierigkeiten machte.

Dagegen schien es nöthig zu untersuchen, ob nach Entfernung des Kleinhirns die Erscheinungen sich noch ungeändert einstellten, da Luciani[1]) nach Exstirpation des Kleinhirns bei Hunden Zustände beschrieben hat, welche mit den hier studirten einige Aehnlichkeit darbieten.

Versuch V. Kaninchen, 2300 g.

11 h. 30 m. Freilegung des Occiput in Aethernarkose. Abtragung der Prot. occ. ext., Trepanation in der Mittellinie. Entfernung des Kleinhirns von dieser Oeffnung aus durch Excochleation mittels einer Drahtschlinge. Mässige Blutung.

12 h. Thier in Seitenlage, athmet spontan. Alle Reflexe deutlich, keine Zwangsbewegungen.

12 h. 10 m.—12 h. 40 m. Injection von 0,3 g Aethylmorphoxylessigsäureester.

12 h. 44 m. Eintritt typischer Krämpfe, die das Thier vom Tisch schleudern.

Section: In der Trepanationsöffnung kein Blut, sondern etwas Gehirndetritus. Vierhügel, Pons, Medulla und Decke des vierten Ventrikels intact. Vom Wurm fehlt alles bis auf das hinterste Läppchen. Hemisphären ganz entfernt. An den Kleinhirnschenkeln hängen nur spärliche zerfetzte Massen.

Darnach verhindert Kleinhirnexstirpation das Auftreten der Krämpfe nicht.

Die Durchschneidungsversuche haben somit gezeigt, dass ein Schnitt mitten durch die Brücke genügt, um die Wirkung unserer Substanz zu verhindern; dass dagegen deutliche Krämpfe auftreten, wenn der Hirnstamm bis zur Mitte der Thalami opt. erhalten ist. Wir werden deshalb den Angriffspunkt in den Hirnstamm verlegen. Rückenmark, Medulla oblongata und Kleinhirn sind an der Entstehung dieser Krämpfe unbetheiligt.

Binswanger[2]) hat nun bei Kaninchen im vorderen Haubentheil der Brücke Centren nachgewiesen, bei deren Reizung ebensolche associirte Bewegungen (Lauf-, Tret-, Stoss-, Schlag- und Trampelbewegungen) heftigster Art ausgelöst werden, wie in unseren Giftversuchen. Binswanger resumirt: „Diese Reflexcentren der Brücke besitzen die Bedeutung einer Sammelstation der Niveaucentren des Rückenmarks, sie dienen der Vermittelung umfassender associirter Bewegungen. Die Bezeichnung ‚Krampf'centren entspricht sicherlich nicht der physiologischen Stellung derselben. Es ist da-

1) Luciani, Das Kleinhirn. Leipzig 1893.

2) Binswanger, Archiv für Phychiatrie Bd. XIX. S. 759. 1888.

mit nicht ausgeschlossen, dass unter bestimmten Voraussetzungen bei dem Vorhandensein einer pathologisch gesteigerten Erregbarkeit oder durch abnorme Reize die Erregung dieser Centren zu ausgebreiteten Krampfbewegungen führt. Nur in letzterem Sinne kann die Bezeichnung ‚Krampfcentren‘ beibehalten werden.“

Ein solcher „abnormer Reiz“ scheint durch die untersuchten Substanzen in der That ausgeübt zu werden, entweder auf genau dieselben Centren, die Binswanger feststellte, oder auf ähnliche im Mittelhirn gelegene. Die danach auftretenden Krampfbewegungen zeigen genau den Character gut associirter Bewegungen, wie sie der genannte Autor feststellte, und haben ihren Angriffspunkt in demselben Nervengebiete.

Zusammenfassung.

1. Während die Morphoxylessigsäure und ihre Homologen relativ ungiftige Körper sind, stellen ihre Methyl- und Aethylester heftige Krampfgifte dar, welche bei Fröschen und Säugethieren pikrotoxinähnliche Convulsionen erzeugen.

2. Während beim Frosch das Rückenmark an der Giftwirkung mit betheiligt ist, werden beim Kaninchen Rückenmark, Medulla, Gross- und Kleinhirn nicht afficirt. Der alleinige Angriffspunkt der charakteristischen Krampfwirkung liegt im Hirnstamm.

VI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

159. Ueber Blutdruckmessung beim Menschen.

Von

Dr. **Heinrich von Recklinghausen,**
ehemaligem Assistenten des Institutes.

(Mit 23 Abbildungen.)

Inhalt.

Die bisher an die Oeffentlichkeit getretenen Methoden zur Bestimmung des Blutdruckes beim Menschen haben sich trotz der hohen Wichtigkeit dieses Problems bisher keine allgemeine Anerkennung in der ärztlichen Welt zu erwerben vermocht, hauptsächlich, wie ich glaube, weil der Beweis für die Uebereinstimmung des am Instrument abgelesenen Druckes mit dem wahren Pulsdruck meist nicht in einwandfreier Weise geführt wurde und auch nicht geführt werden konnte, denn, wie wir sehen werden, existirt diese Uebereinstimmung in der Mehrzahl der Fälle eben gar nicht. Die Ursache dieser Misserfolge ist, dass man bisher die bei der Messung in Betracht kommenden Verhältnisse nicht genügend klar erkannt hat. Ich möchte daher in dieser Arbeit die wesentlichen Punkte kritisch zu beleuchten versuchen, d. h. zunächst die Frage erörtern, ob und wie weit Blutdruckmessung am Menschen überhaupt möglich ist, und dann die Principien einer rationellen Blutdruckmessung feststellen.

1. Beschreibung eines Blutdruckmessapparates.

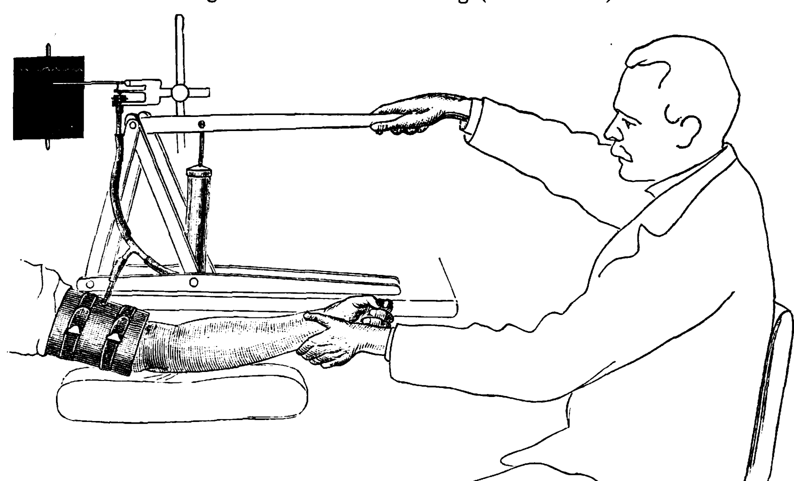
Um einen festen Ausgangspunkt für die Untersuchung zu haben, werde ich derselben zunächst die von mir bei meinen Experimenten meist benützte Versuchsanordnung zu Grunde legen, welche ich im Folgenden kurz beschreiben will (vgl. Fig. 1).

Der wichtigste Theil des Apparates ist eine Manschette aus Kautschuk, welche ähnlich dem bekannten Kleidungsstück derart um den Ober- oder Unterarm gelegt wird, dass die Ränder übereinander reichen. Die Manschette ist doppelwandig; die beiden Blätter sind ringsum am Rande miteinander verbunden und schliessen also einen Hohlraum ein. In diesen Hohlraum mündet ein Schlauch, und von diesem aus kann daher die Manschette aufgeblasen werden. Aussen um die Manschette wird ein dünnes Stück Blech von gleicher Form wie die Manschette herumgelegt und mit Gurten festgeschnürt. Wird jetzt die Manschette aufgeblasen, so kann sie sich nach aussen nicht ausdehnen; sie wird sich folglich nach innen vorwölben und den Arm comprimiren. Hierbei werden durch die Weichtheile hin-

durch auch die Gefässe des Arms zusammengedrückt, und es kommt ein Punkt, wo dieselben soweit comprimirt sind, dass die Pulswelle nicht mehr hindurchschlagen kann, dass also peripher von der Manschette an der Stelle, wo man die Arteria radialis zu palpiren pflegt, kein Puls mehr zu fühlen ist. In diesem Moment ist unter gewissen nachher zu erörternden Bedingungen der Druck in der Manschette gleich dem Druck in den Arterien.

Der Innenraum der Manschette communicirt durch den erwähnten Schlauch hindurch einerseits mit einer Pumpe, vermittels welcher nach Bedarf Wasser in die Manschette hineingepumpt oder

Fig. 1. Versuchsanordnung (schematisch).



aus derselben herausgesaugt wird, und andererseits mit einem Druckschreiber (Tonographen), welcher den im Apparat herrschenden Druck auf eine berusste Trommel aufschreibt. Soll der Druck nicht graphisch registrirt, sondern bloss abgelesen werden, so kann der ganze Apparat mit Luft statt mit Wasser gefüllt werden; statt des Tonographen kann man auch ein Quecksilbermanometer verwenden.

Im Princip ist die Sache somit ganz einfach; auch sind ähnliche Apparate bereits mehrfach ausgeführt worden (Riva-Rocci[1]), Hill und Barnard[2])). Die Schwierigkeit liegt erst darin, Gewissheit zu

1) Riva-Rocci, Un nuovo sfigmomanometrio, Gazzetta medica di Torino 1896 und La technica del sfigmomanometrio, ebenda 1897. Vgl. später S. 110.

2) L. Hill, on rest, sleep, work and the concomittant changes in the circulation of blood, Lancet 1898, T. I. p. 282. Vgl. später S. 117. — L. Hill and

erlangen, ob die erhaltenen Werthe wirklich den Blutdruck darstellen, resp. darin, die einzelnen Theile des Apparates so zweckmässig zu construiren, dass dieser Erfolg erreicht wird. Gerade diese schwierige Frage der Kritik der erhaltenen Resultate hat man bisher zu leicht genommen und dadurch derartige Versuche überhaupt etwas in Misscredit gebracht.

2. Einfluss der Arterienwand und der Weichtheile auf die Messung.

Wir wollen daher zunächst diese Grundfrage erörtern: kann man von dem Druck, der angewendet werden muss, um die Arterie zum Zusammenfallen zu bringen, Rückschlüsse ziehen auf den in der Arterie herrschenden Druck?

Nehmen wir zunächst an, wir hätten statt der im Gewebe eingebetteten Arterie einen freiliegenden Gummischlauch von ausserordentlich dünner und biegsamer Wand. Diesen Schlauch wollen wir durch ein Gefäss hindurchgezogen denken, in welchem wir einen beliebigen Druck erzeugen können. Sobald wir nun einen Druck herstellen, der nur eine Spur höher ist als derjenige innerhalb des Schlauches (welch letzteren Druck wir uns constant erhalten denken), so wird der Schlauch bandartig zusammenfallen, wie ich nicht näher zu erörtern brauche. Nunmehr wollen wir uns den Schlauch statt von einer ganz dünnen vielmehr von einer recht dicken Wand umkleidet denken, bestehend aus verschiedenartigem lebenden Gewebe, zu innerst aus der Arterienwandung, um dieselbe herum aus Bindegewebe, Muskeln, Fettgewebe, Haut. Wie wird nunmehr unser Experiment ausfallen?

Drei Fälle sind denkbar. Erstens: Die Wand erschwert die Compression und zwar entweder deswegen, weil sie so steif und starr ist, dass sie sich nicht leicht verschieben oder verbiegen lässt (man denke an eine Wand aus Wachs oder Blei) — oder weil sie elastisch bei jeder Deformation wieder in die ursprüngliche Lage zurückstrebt (man denke an einen recht dickwandigen Gummischlauch, der plattgedrückt stets die Tendenz hat, wieder sein altes Lumen herzustellen). Hier wie dort werden wir, um das Zusammenfallen zu bewirken, in dem umschliessenden Gefäss einen Druck erzeugen müssen, der höher ist als der im Inneren des Schlauches herrschende: Fall 1.

H. Barnard, A simple pocket sphygmometer for estimating arterial pressure in man, Journal of Physiology Vol. XXIII. 1898, p. IV. Dieser letztere Apparat stimmt im Princip mit dem v. Basch'schen Instrument (siehe später) überein.

Zweitens könnte die dicke Wand die umgekehrte Tendenz haben, die Arterie zu comprimiren, wie etwa eine Esmarch'sche Binde, welche wir als „Wand“ um einen Schlauch wickeln, diesen zum Zusammenfallen bringt, falls nicht ein Ueberdruck im Innern des Schlauches dies verhindert. In diesem Fall wäre es denkbar, dass wir bereits mit einem Aussendruck, der geringer als der Innendruck ist, das Zusammenfallen bewirken könnten: Fall 2.

Drittens endlich könnte die dicke Wand ebenso wie die zuerst angenommene dünne Wand so biegsam und verschieblich sein, dass sie keine Tendenz zur Einnahme einer bestimmten Lage zeigt, sondern dem geringsten Ueberdruck von aussen oder innen sofort ohne Widerstand nachgiebt. In diesem Fall wird die Arterie zusammenfallen, sobald der Aussendruck dem Innendruck gleich ist, oder vielmehr denselben um das Allergeringste überwiegt: Fall 3.

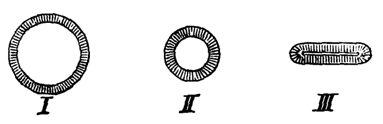
Welcher von diesen drei Fällen liegt nun vor, wenn wir mit unserer Manschette etwa die Arterie des Oberarmes comprimiren? Bekanntlich findet man in der Leiche die Arterien fast blutleer. Dieselben sind also zusammengefallen, nachdem der Innendruck in Folge des Erlahmens der Herzpumpe auf Null abgesunken ist, woraus hervorgeht, dass die Wand der Arterien (wobei wir als „Wand“ in weiterem Sinne die umgebenden Weichtheile mit rechnen) keine Tendenz hat, die Arterien offen zu halten.

Man könnte nun meinen, dass diese Beobachtung für das Verhalten während des Lebens nicht maassgebend sei, da die Weichtheile vielleicht erst in Folge der Totenstarre sich zusammenziehen und derart die Arterien leer pressen. Aber bekanntlich findet man auch am frisch getöteten Thier die Arterien fast blutleer. Ferner kann man leicht die Beobachtung machen, dass, wenn man den Oberarm zuschnürt, die bisher als Strang fühlbaren Arteriae radialis und bracchialis plötzlich wie verschwunden sind, ebenso wie alle anderen der Palpation zugänglichen Arterien. Ich glaube sicher, dass auch unter pathologischen Umständen (Arteriosklerose, Oedem der Weichtheile) dieser Versuch stets das gleiche Resultat liefern wird. Jedenfalls wird er im Einzelfalle leicht auszuführen sein; bei Arteriosklerosen mässigen Grades hatte ich selbst Gelegenheit, ihn mit genau dem gleichen Erfolg wie beim normalen Menschen bei Gelegenheit meiner Druckmessungen anzustellen.

Diese Thatsachen beweisen, dass entgegen einer unter den Aerzten weitverbreiteten Anschauung, eine offenhaltende, die Compression erschwerende Tendenz der umgebenden Weichtheile (Fall 1) bei den Armarterien nicht vorhanden ist.

Müssen wir nun vielleicht das Umgekehrte, eine zuschnürende Wirkung (Fall 2) annehmen? In der That ist dies der Fall insoweit nämlich, als die gespannte Wand der Arterie das Lumen derselben zu verengern bestrebt ist. Dieses Bestreben hört aber in dem Moment auf, wo die Arterie soweit comprimirt ist, dass die Wand entspannt ist. Es ist dann aus dem grösseren kreisförmigen Querschnitt (Fig. 2, I) ein kleinerer kreisförmiger Querschnitt (Fig. 2, II) geworden. Wird nun durch weitergehende Compression das Gefäss plattgedrückt (Fig. 2, III), wie das ja bei unserem Apparat der Fall ist, so spielt der Druck der Arterienwand hierbei keine Rolle mehr. Dass aber etwa die Weichtheile, Muskeln, Haut des Armes in erschlafftem Zustand die Tendenz haben sollten, die Arterie zusammenzupressen, wird Jedermann von vornherein für wenig wahrscheinlich halten. Wäre es in irgend erheblichem Maasse der Fall, so müssten zunächst die unmittelbar neben der Arterie verlaufenden grossen Venen, in welchen ja nur ein äusserst geringer Druck vorhanden ist, sofort zusammengepresst und unwegsam werden. Wir werden

Fig. 2.



demnach auch den Fall 2: zusammenschnürende Tendenz der Schlauchwandung, als für unsere Versuche nicht zutreffend ausschalten dürfen, so dass nunmehr Fall 3 übrig bleibt: die Wandung hat keine die Compression in dem einen oder anderen Sinne merklich beeinflussende Wirkung.

Experimente.

Ich habe diesen mehr theoretischen Ueberlegungen noch den experimentellen Beweis hinzuzufügen mich bemüht, dass in der That der Druck in unserer Manschette gleich ist dem in den Arterien selbst herrschenden Druck. Leider lässt sich bei den üblichen Versuchsthieren wegen der stark konischen Form der Extremitäten unsere Manschette nicht anlegen; es war somit nicht möglich, den Beweis in einfachster Weise so zu führen, dass man den Druck gleichzeitig an der einen Extremität mittels der Manschette, an der anderen mittels eines in die eröffnete Arterie eingeführten Manometers gemessen hätte.[1])

---

1) H. Hensen, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdruckes, Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. LXVII. 1900, theilt mit, dass Riva-Rocci,

Beweisende Versuche nach ähnlichem Princip an menschlichen Leichen auszuführen ist gleichfalls schwer. Ich hatte in einem Falle Gelegenheit, bereits 5/4 Stunden nach dem Tode ein Experiment zu machen; aber wenn auch noch keine ausgebildete Totenstarre entwickelt war, so hatten doch die Gewebe bereits soviel von ihrer Elasticität verloren, dass die Verhältnisse nicht mehr für normal erachtet werden konnten und unter sich übereinstimmende Versuchsresultate nicht mehr zu erzielen waren.

Daher war ich darauf angewiesen, den Beweis am lebenden Menschen zu erbringen, eine Prüfungsmethode, die immerhin vor jeder anderen den grossen Vortheil hat, dass sie gar keine fremden Bedingungen einführt und in jedem einzelnen Fall am Menschen wiederholt werden kann.

Ich ging dabei von folgender Thatsache aus: Wenn man bei Thieren den Druck in den grossen Körperarterien, z. B. Arteria carotis und cruralis, mit Hülfe von in die Gefässe eingebundenen Manometern misst, so erhält man überall ziemlich genau die gleichen Werthe; man vergleiche den Versuch Tabelle I; ähnliche Experimente hat Volkmann[1]) veröffentlicht.

Tabelle I.

Gleichzeitige Messung des Blutdruckes in der Arteria carotis und cruralis des Hundes. Die Zahlen geben das Pulsmaximum in mm Hg nach Ausmessung der Curve. (Der Hund hatte vorher bereits zu anderen Experimenten gedient.) Ludwig'sches Doppelmanometer.

A. cruralis	A. carotis mehr, weniger	Bemerkung
74	0	
78	—0,6	
174	—0,6	Nach Injection von Suprarenin
50	—0,6	
48	—0,6	
18	+0,6	

dessen Originalarbeiten mir leider nicht zugänglich waren, derartige Thierexperimente angestellt habe, mit dem Ergebniss, dass die Weichtheile keinen Einfluss ausübten. Hensen und Riva-Rocci berichten ferner, dass sie Experimente an der Leiche mit gleichem Resultate ausgeführt hätten; leider fehlt eine ausführliche Versuchsbeschreibung. Dagegen fand Gumprecht, Experimentelle und klinische Prüfung des Riva-Rocci'schen Sphygmomanometers, Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. XXXIX. 1900, bei seinen Leichenversuchen erhebliche Differenzen zwischen den Angaben dieses Instrumentes und dem Druck in der Arterie; vgl. auch später S. 110. Auch er ist übrigens der Ansicht, dass Leichenversuche zur Entscheidung unserer Frage wenig geeignet sind.

1) A. W. Volkmann, Hämodynamik, 1850, Tab. VII, 5 und VIII, 1. Abweichende Resultate von Hürthle, Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. XLVII. 1890,

Es war zu vermuthen, dass auch beim Menschen der Blutdruck in den grossen Gefässen, z. B. in der Arterie des Oberarms und in der des Oberschenkels der gleiche sein würde, und in diesem Fall musste die Messung mit unserer Manschette an beiden Stellen gleiche Werthe ergeben, falls nämlich die Weichtheile das Messungsresultat nicht beeinflussten.

Die Versuche wurden in folgender Weise ausgeführt: Bei derselben Person wurde mittels zweier an die gleiche Pumpe angeschlossener Manschetten gleichzeitig ein Oberarm und ein Oberschenkel comprimirt. Der Druck wurde in der angegebenen Weise graphisch registrirt und der Moment, wo der Puls verschwand oder wiederkehrte, sowohl für die Arteria radialis wie für die Arteria pediaea (welch letztere von einem Assistenten controllirt wurde) markirt.

Tabelle II.

Gleichzeitige Druckmessung am Oberarm und Oberschenkel. Versuchsperson H., Institutsdiener, 60 Jahre alt, 167 cm gross, 62 kg schwer; Arteriosklerose nicht constatirbar; Vormittags, liegend. Druckangabe in cm Wasser nach Ausmessung der Curve (Pulsmaximum).

Nr.	Puls verschwindet / kehrt wieder	Bei einem Druck von		Differenz	Druckzu- resp. abnahme in den Manschetten pro Pulsschlag
		in der A. rad.	in der A. ped.		
1	kehrt wieder	138	138	0	1
2	„ „	132	132	0	1,5
3	verschwindet	148	147	—1	1
4	„	143	143	0	1,5
5	kehrt wieder	131	135	+4	1,3
6	„ „	130	129	—1	1
7	„ „	144	144	0	1,5
8	verschwindet	142	145	+3	1,5

Es zeigte sich, dass der Puls an beiden Orten bei dem gleichen Druck verschwand und wiederkam, oder dass doch die Abweichungen, die bald nach der einen bald nach der anderen Seite stattfanden, innerhalb der Fehlergrenzen des Versuchs lagen (vergl. Tabelle II). Aus diesen Versuchen folgt, dass die Oberarm- und Oberschenkelweichtheile (Musculatur, Arterienwandung u. s. w.) die Compression gleichviel, respective gleichwenig beeinflussen, während man doch, falls überhaupt eine Beeinflussung stattfindet, von der so sehr viel mächtigeren Musculatur des Oberschenkels eine sehr viel grössere Einwirkung erwarten müsste, als von der des Oberarms. Ganz

S. 34, dürften vielleicht durch Schleuderwirkung sich erklären, in deren Folge die erste Zacke des Cruralispulses besonders stark überhöht scheint (vgl. Taf. III, Fig. 5a und b).

ähnliche Experimente habe ich mit dem gleichen Erfolg ausgeführt am Oberarm der einen und Unterarm der anderen Seite. (Ueber vergleichende Messungen am Oberarm der einen und einem Finger der anderen Seite wird später noch berichtet werden.) Die Annahme, dass in allen diesen Fällen eine in Wirklichkeit nicht vorhandene Druckgleichheit jedesmal nur durch unsere Versuchsanordnung vorgetäuscht worden sei, erscheint unmöglich.

Wir kommen also bezüglich der Weichtheile der menschlichen Extremitäten zu dem Schluss, dass dieselben, wenigstens so lange sie normale Elasticität besitzen, keine eigene Gleichgewichtstendenz, keine die Druckmessung beeinflussende Spannung oder Steifigkeit besitzen (Fall 3). Diese unsere Schlussfolgerung wird für Manchen zunächst etwas Ueberraschendes haben. Doch bedenke man, dass es sich erstens in unseren Versuchen nur um Verschiebungen von sehr geringer Breite (wenige Zehntelmillimeter) handelt, und dass ferner die lebenden Weichtheile eine so ungeheuere Verschieblichkeit und zugleich eine so vollkommene Elasticität besitzen, wie sie von keinem der sonst als elastisch bekannten Stoffe auch nur entfernt erreicht wird.

3. Richtige Wahl der Manschette.

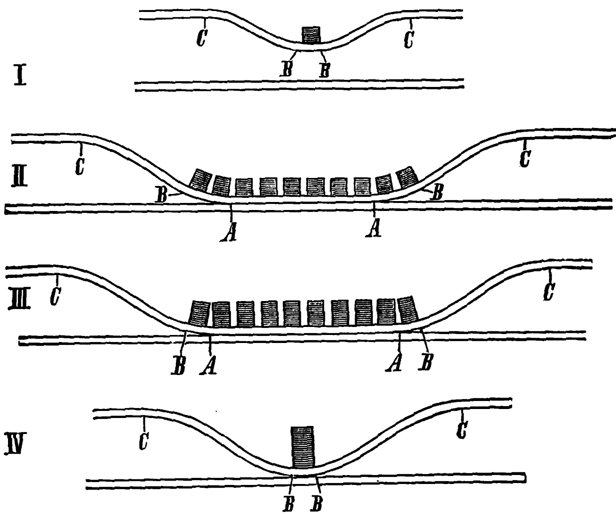
Also richtige Druckmessung mit unserem Apparat ist möglich; damit sie aber wirklich erzielt wird, sind noch wichtige Vorsichtsmaassregeln zu beobachten. Zunächst folgende: das in die Manschette eingeschlossene Stück Arterie resp. Arm muss genügende Länge haben. Um uns das klar zu machen, denken wir uns, ein auf dem Tisch liegender Schlauch von sehr nachgiebiger Wandung werde durch den in ihm herrschenden Wasserdruck am Zusammenfallen gehindert. Nunmehr belasten wir den Schlauch, indem wir quer über ihn einen Stab legen, dessen Gewicht wir so wählen, dass der Schlauch zwar etwas platt gedrückt wird, aber nicht vollkommen zusammenfällt (Fig. 3, I). Dann beobachten wir, dass nicht nur die den Stab unmittelbar tragende Stelle deformirt ist, sondern auch die Nachbarschaft derselben (von B bis C).

Ein Theil des Stabgewichtes dient also dazu, um die Nachbartheile in ihrer deformirten Lage festzuhalten, wird also von diesen und nicht von der unmittelbar getroffenen Stelle des Schlauches getragen. Legen wir nun zu beiden Seiten des ersten Stabes noch eine Reihe gleichartiger Stäbe auf (Fig. 3, II), so wird in der Mitte der Schlauch vollkommen plattgedrückt werden, während allerdings

die Randpartien der belasteten Strecke nach wie vor klaffen werden. Um mittels eines einzigen Stabes den Schlauch zum völligen Zusammenfallen zu bringen, müssen wir einen Stab von erheblich höherem Gewicht wählen (Fig. 3, IV).

Aus dieser Ueberlegung folgt sofort, dass wir für unsere Compression des Arms eine Manschette von solcher Länge nehmen müssen, dass in der Mitte der Manschette der hebende Einfluss der den unmittelbar getroffenen Armpartieen benachbarten Theile (B C) nicht mehr in Betracht kommt; versäumen wir diese Vorsicht, so werden wir zu hohe Druckwerthe erhalten.

Fig. 3: Deformation eines Schlauches durch aufgelegte Stäbe.



BC die mitdeformirten und mittragenden Nachbartheile der belasteten Strecke.
AB die nicht vollkommen zusammengefallenen Randpartien der belasteten Strecke.

Wie aber sollen wir wissen, ob die Länge der Manschette genügend ist oder nicht? Hier hilft uns ein einfacher Versuch. Wenn eine kürzere Manschette an einem und eine längere am anderen Arm, beide mit der gleichen Pumpe communicirend, den Puls der beiden Arteriae radiales bei gleichem Manometerdruck verschwinden lassen, so hat auch die kleinere derselben noch genügende Länge. Nach meinen Erfahrungen ist eine Länge der Manschette von 10 cm für einen Arm von 24 cm Umfang (mittlere Dicke) gerade eben noch ausreichend, eine solche von 15 cm Länge für fast alle Fälle genügend. Sicher für jeden Fall ausreichend ist eine Manschette,

welche, 32 cm lang, den ganzen Arm von der Achselhöhle bis zur Mitte des Unterarms einschliesst; freilich ist dieselbe in ihrer Handhabung unbequem; doch kann sie Verwendung finden, um die Zulänglichkeit einer kürzeren Manschette zu prüfen.

Ungenügende Ausdehnung der Compressionsfläche ist der Hauptfehler der meisten bisher angegebenen Apparate zum Blutdruckmessen und die Ursache, warum dieselben zu hohe Werthe ergeben. Wir werden darauf später im Einzelnen zurückkommen.

4. Die Blutdruckcurve und die wahre Pulsamplitude, die Treppencurve.

Wir wollen nun mit unserem Apparat den Blutdruck in der eingangs beschriebenen Weise (vgl. Fig. 1) graphisch registriren. Wir stellen zu diesem Zwecke mit Hülfe unserer Pumpe in der Manschette einen solchen Druck her, dass der Puls an der Arteria fradialis gerade eben noch fühlbar ist. Dann stellen wir die Pumpe est oder schliessen den zu derselben führenden Hahn ab, öffnen darauf den Hahn zum Tonographen und lassen den im Apparat herrschenden Druck auf die berusste Trommel aufschreiben. Wir erhalten eine regelrechte Pulscurve mit den aus dem Sphygmogramm bekannten Gipfeln und Senkungen aufgezeichnet. Beispiele solcher Curven geben die Fig. 12, 13, 18, 19.

Ich will gleich bemerken, dass wir eine Pulscurve auch dann noch erhalten, wenn wir den Druck in der Manschette so hoch machen, dass der Puls in der Radialis nicht mehr fühlbar ist, ja, wenn wir den Druck auf eine beliebige Höhe steigern. Diese letztere Erscheinung wird uns verständlich, wenn wir bedenken, dass diejenigen Theile der Arterie, welche nur von den Randpartieen der Manschette comprimirt werden, nicht ganz zusammenfallen, selbst wenn die mittleren Abschnitte der Arterie längst platt gedrückt sind. Es ist dies die Folge der eben besprochenen hebenden Wirkung der Nachbartheile (vgl. Fig. 3, II und III). Es wird also der Puls in diese Randpartien der Manschette immer noch hineinschlagen und der dort befindlichen Flüssigkeit seine Bewegung mittheilen.

Daher ist es, beiläufig bemerkt, vollkommen irrig, wenn einige Autoren[1]) geglaubt haben, dass man den Blutdruck messen könne, indem man den Druck in der Manschette (oder Pelotte etc.) so lange

1) Vgl. C. Colombo, Pressione del sangue nel uomo, Giornale della R. Academia di Med. di Torino, 1899 und Archives italiennes de biologie T. XXXI. 1899, p. 345.

steigert, bis die Pulsationen aufhören. Dieselben hören streng genommen nie auf, sondern werden bloss so klein, dass sie der Apparat nicht mehr darstellt. Das Verschwinden derselben ist also ein Maass für die grössere oder geringere Empfindlichkeit des Apparates, aber nicht für die Höhe des Blutdruckes.

Wir wollen nun zu der Curve zurückkehren, welche uns der Apparat aufzeichnete, als wir ihn so eingestellt hatten, dass wir den Radialpuls gerade eben noch fühlen konnten. Wir wollen uns fragen, ob und wieweit die so erhaltene Curve die richtige Pulsdruckcurve darstellt. Die Pulswelle vermag bei unserer Einstellung gerade eben noch durch die Manschette hindurch zu schlagen, d. h. wenn sie am höchsten ist, nämlich auf der Höhe der Pulssystole [1]), hält sie dem comprimirenden Druck in der Manschette eben noch das Gleichgewicht; würden wir den Druck in der Manschette nur um ein ganz Geringes steigern, so würde sie nicht mehr durchdringen, die Arterie bliebe auch auf der Höhe der Pulswelle collabirt. In der Pulssystole also besteht Druckgleichheit zwischen dem Druck im Arterienrohr und dem Druck in der Manschette. (Die Weichtheile können wir gemäss den Ausführungen in Abschnitt 2 bei diesen Betrachtungen vernachlässigen). Um also den Blutdruck in der Pulssystole, d. i. den maximalen Pulsdruck zu erhalten, brauchen wir nur den Druck, der in diesem Zeitmoment in der Manschette herrscht, festzustellen [2]). Zu diesem Zweck messen wir die Höhe des Pulsberges auf unserer Curve aus und rechnen dieselbe unter Benutzung einer vorher angefertigten Calibrirungstabelle in mm Hg oder in cm Wasserdruck um.

Soweit ist alles ganz einfach. Auf den Pulsberg folgt nun aber in unserer Curve der Abstieg zum Pulsthal, und es entsteht die Frage, ob wir auch den Blutdruck an irgend einer beliebigen anderen Stelle der Pulswelle aus unserer Curve entnehmen können, ob wir z. B. den Druck in der Pulsdiastole d. i. den minimalen Pulsdruck erhalten, wenn wir die entsprechende Ordinatenhöhe der Curve in Druckhöhe umsetzen, ob wir die Druckhöhe des dikroten Gipfels ausmessen können, kurz, ob das aufgezeichnete Pulsbild eine wahre Pulsdruckcurve in richtigen Proportionen darstellt.

Um diese wichtige Frage zu entscheiden, müssen wir uns vergegenwärtigen, was für Druckänderungen und was für Flüssigkeits-

---

1) Mit Pulssystole ist stets diejenige Phase gemeint, welche der Herzsystole entspricht, also die Erweiterung des Arterienrohres.

2) Ueber eine hier anzubringende Correctur vgl. später Abschnitt 8.

verschiebungen einerseits in der Manschette und dem Tonographen (die Pumpe haben wir abgesperrt), andererseits in dem von der Manschette eingeschlossenen Arterienabschnitt vor sich gehen, während die Pulswelle von der Höhe der Pulssystole zur Tiefe der Diastole absinkt, d. h. während der absteigende Schenkel der Pulscurve geschrieben wird.

Sowie am Ende der Systole der Druck in der Arterie nachlässt, wird, da jede Druckdifferenz sich durch die Weichtheile hindurch ausgleicht, auch der Druck in der Manschette und damit im Tonographen abnehmen, die vorgewölbte Membran des Tonographen wird sich etwas abflachen, der Schreibhebel folglich heruntergehen, bis das Gleichgewicht wieder hergestellt ist.

Wo bleibt nun das Wasser, welches, wenn die Membran sich abflacht, aus der Kapsel des Tonographen abfliessen muss? Dasselbe dringt durch den verbindenden Schlauch in die Manschette zurück; da nun aber der Raum innerhalb der starrwandigen Manschette immer der gleiche bleibt, muss, um dies zu ermöglichen, das Volumen der Arterie sich um den gleichen Betrag vermindern, d. h. der Gehalt derselben an Blut muss entsprechend abnehmen. Indem nun der Druck in der Arterie bei fortschreitender Diastole immer weiter sinkt, wird immer mehr Wasser aus dem Tonographen zurückströmen und immer mehr Blut aus der Arterie entweichen. Dieses Spiel erreicht jedoch sein Ende, wenn bei einer bestimmten Druckverminderung so viel Blut aus der Arterie entweicht, dass dieselbe platt zusammenfällt; denn nun vermag dieselbe für das Abströmen von Wasser aus dem Tonographen weiter keinen Platz mehr herzugeben.

Auch jetzt freilich wird noch immer bei Druckabfall im Arteriensystem eine Druckverminderung im Tonographen stattfinden; denn die am oberen Rand der Manschette gelegenen Theile der Arterie sind ja nicht zugleich mit den Mittelpartieen zusammengefallen, weil sie gewissermaassen von den ausserhalb der Manschette befindlichen freien Theilen der Arterie hochgehalten werden, wie wir das oben (S. 86 f.) besprochen haben. Von diesen Randpartieen der Arterie wird nun bei weiter abnehmendem Druck in der Arterie, d. h. bei fortschreitender Diastole, immer ein neues Stückchen zusammenklappen und damit das Abströmen von Wasser aus der Kapsel des Tonographen und das Heruntergehen des Schreibhebels ermöglichen (vgl. die Verkürzung der nicht zusammengefallenen Randpartieen AB durch Erhöhung der Belastung beim Uebergang von Fig. 3, II zu Fig. 3, III). Aber dieser Druckabfall im Messapparat wird nicht mehr proportional dem Druckabfall in der Arterie sein, denn da diese Rand-

partien nicht nur durch den Druck innerhalb des Arterienrohres, sondern auch durch den Zug der Nachbartheile ausserhalb der Manschette hoch gehalten werden, so fallen sie erst dann zusammen, wenn der Druck in der Arterie bereits um einen gewissen Betrag niedriger ist als der Druck in der Manschette.

Bis zu dem Zeitmoment, wo die Mittelpartien der Arterie zusammenklappen, wird also unsere Pulsdruckcurve den Druckabfall in richtiger Höhe wiedergeben, nach diesem Moment nur noch in verkürztem Maassstab; nach diesem Moment wird sie die Höhendifferenz der einzelnen Punkte des Pulsbildes zu gering, mithin die absolute Druckhöhe derselben zu gross angeben. Unsere Frage lautet jetzt, ob wir diesen Moment bestimmen, den betreffenden Punkt der Curve feststellen können.

Ehe wir weitergehen, zunächst noch eine kleine Berichtigung. Wir sagten vorhin, dass der Tonograph bei Druckverminderung Wasser in die Manschette zurücksende; wir müssen dies dahin corrigiren, dass nicht der Tonograph allein es thut; auch sämmtliche Gummischläuche unseres Apparates ziehen sich vermöge ihrer Elasticität bei Abnahme des Innendruckes etwas zusammen und treiben ein entsprechendes Wasservolumen in die Manschette hinein. Vor allem aber werden auch die Weichtheile des Arms, welche durch den Druck in der Manschette an beiden Seiten derselben herausgepresst sind, bei einem Nachlassen des Druckes wieder in ihre richtige Lage zurückdrängen.

Man könnte nun daran denken, die Frage nach dem Zeitmoment des Zusammenklappens in der Weise zu beantworten, dass man berechnet, wann, d. h. bei welchem Druckabfall das gesammte in die Manschette eindrängende Volumen so gross ist, dass alles Blut aus der Arterie vertrieben wird. Die bei einer gegebenen Druckverminderung aus Tonograph und Schlauchleitung in die Manschette abströmende Wassermenge können wir ja leicht experimentell bestimmen.[1]) Die Menge des in der Arterie befindlichen verdrängbaren Blutes können wir wenigstens einigermaassen taxiren; dagegen entzieht sich leider die Grösse des in die Manschette sich einschiebenden Weichtheilvolumens — und das ist vermuthlich der bei weitem grösste Posten in unserer Rechnung — durchaus einer auch nur ungefähren Schätzung.

---

1) Diese Wassermenge beträgt in unserem Fall etwa 0,2 ccm für 100 cm Wasser Drnckabfall. Natürlich bestreben wir uns, dieselbe auf ein Minimum zu reduciren und benutzen daher möglichst starrwandige Schläuche und einen mit möglichst geringer Flüssigkeitsverschiebung arbeitenden Tonographen.

Wir können also auf rechnerischem Wege unsere Frage nicht entscheiden und müssen anderweitige Ueberlegungen zu Hülfe nehmen, nämlich Betrachtungen über die Form der verzeichneten Curve selbst und über die Grösse der bei verschiedenem Druck erhaltenen Ausschläge.

Zu diesem Zweck lassen wir zunächst unseren Apparat eine neue Curve verzeichnen, und zwar verfahren wir dabei gänzlich anders, als wir es vorhin gemacht hatten. Wir hatten vorhin die Pumpe festgestellt, sobald der Druck in der Manschette so hoch war,

Fig. 4: Treppencurve, erhalten durch allmähliches Senken des Druckes in der Manschette.

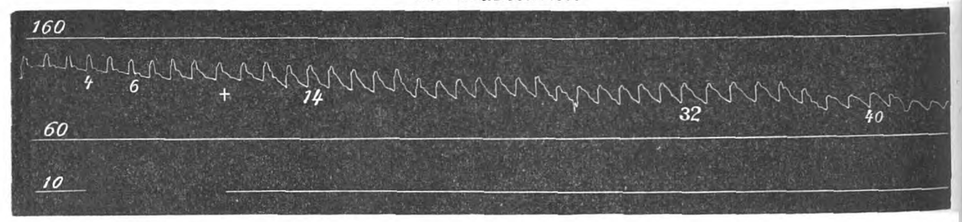
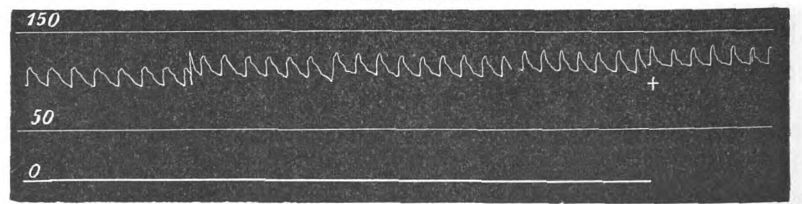


Fig. 5: Treppencurve, erhalten durch absatzweises Erhöhen des Druckes in der Manschette.



Die Curve zeigt entsprechend den fünf Absätzen fünf Stufen, während im Anfangstheil der Curve 4 bei continuirlicher Drucksenkung jeder Puls eine eigene Stufe darstellt.

Versuchsperson H., liegend, Manschette um den Oberarm. — Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen.

dass der Puls eben noch hindurchschlug; jetzt hingegen behalten wir den Griff der Pumpe in der Hand, und während der Tonograph seine Curve auf die Trommel schreibt, steigern wir den Druck allmählich oder absatzweise von einem geringen auf einen ganz hohen Betrag oder senken ihn umgekehrt von einem hohen auf einen niedrigen herab, ohne dabei Rücksicht zu nehmen auf die Fühlbarkeit oder Nicht-Fühlbarkeit des Radialispulses.

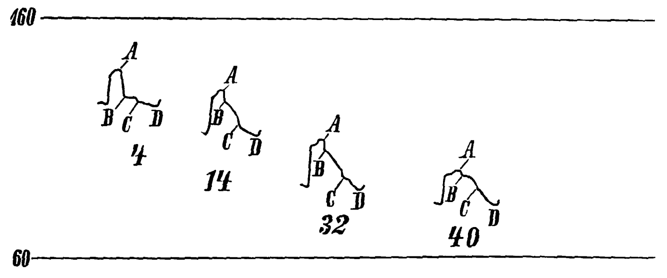
Wir erhalten dann Curven, wie sie die Fig. 4, 5, 9 und 10 zeigen, „Treppencurven", wie ich sie nennen möchte, weil immer

eine Pulsfigur oder eine Serie von solchen höher liegt als die nächste, ähnlich den Stufen einer Treppe. Als die „Stufen“ der Treppencurve wollen wir daher die den verschiedenen Höhenlagen der Curve entsprechenden Pulsbilder bezeichnen.

Das Anwachsen oder Abnehmen des Druckes, welches diese Curven zeigen, entspricht also nur einer Druckveränderung im Apparat, ist sozusagen ein Kunstproduct; der Blutdruck in der Arterie bleibt unverändert. Diese Druckschwankungen sind daher nicht zu verwechseln mit den bei abgesperrter Pumpe verzeichneten Druckveränderungen, welche durch eine Erhöhung oder Erniedrigung des arteriellen Blutdruckes bedingt sind (Beispiele hiervon geben Fig. 12 und 19).

Betrachten wir nun unsere Curve Fig. 4, so sehen wir sofort, dass die Grösse der Ausschläge (die Amplitude der Pulsschwankung)

Fig. 6: Einzelne Pulsbilder (Stufen) aus Curve Fig. 4.



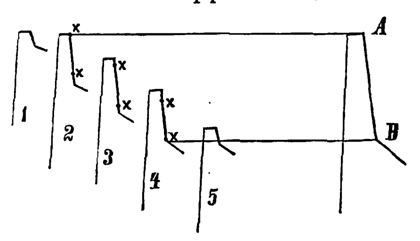
abnimmt, wenn wir den Druck sehr hoch oder sehr niedrig machen (Fig. 4 Pulse 1, 2 und 42, 43). Begnügen wir uns aber nicht mit dieser summarischen Erkenntniss, sondern betrachten wir die verschiedenen Abschnitte des einzelnen Pulsbildes etwas genauer; dann sehen wir: auch diese Abschnitte ändern ihre Grösse im Verlauf der Curve. (In Fig. 6 sind einzelne Pulse aus der Curve vergrössert nebeneinandergestellt und 3 Abschnitte AB, BC und CD besonders kenntlich gemacht.)

Nunmehr machen wir folgende Ueberlegung: Solange die Arterienwand frei hin- und herschwingt, flottirt, so lange besteht, wie wir oben sahen, Druckgleichheit in der Arterie und in der Manschette; die Ausschläge des Tonographen geben also die Druckschwankungen in der Arterie wieder erstens in voller Grösse (Amplitude) und zweitens in richtiger Höhenlage (richtiger Höhe des absoluten Druckes). In derjenigen Stufe unserer Treppencurve also, wo die Arterienwand während eines bestimmten Pulsabschnittes frei geschwungen

hat, ist dieser Abschnitt sowohl in voller Grösse als auch in richtiger Höhe dargestellt. Hat dagegen die Arterienwand nicht frei geschwungen, entweder weil sie in Folge zu hohen Druckes in der Manschette platt zusammen gefallen war (vgl. S. 90), oder weil sie in Folge zu niedrigen Druckes in der Manschette noch nicht entspannt war [1]), dann ist die Grösse unseres Pulsabschnittes in den betreffenden Stufen nur verkürzt wiedergegeben und zugleich in zu hoher, resp. zu niedriger Höhenlage. Folglich ist unser Pulsabschnitt in derjenigen Stufe, in der er maximale Grösse (Amplitude) zeigt, und nur in dieser, in richtiger Höhenlage (und zugleich in richtiger Grösse) wiedergegeben.

Wollen wir nun ein ganzes Pulsbild in richtiger Grösse und Höhenlage haben, so müssen wir die verschiedenen

Fig. 7a: Reconstruction eines Pulsabschnittes AB aus den Stufen der Treppencurve.



xx freischwingender Theil des Abschnittes.

Abschnitte desselben aus denjenigen Stellen der Treppencurve, wo sie maximale Grösse haben, combiniren, wir müssen gewissermaassen das ursprüngliche Pulsbild aus den einzelnen nicht entstellten Bestandtheilen, die wir in unserer Treppencurve vorfinden, wieder zusammenbauen.

Bei diesem Reconstructionsversuch stossen wir nun noch auf eine kleine Schwierigkeit. Wir bemerken nämlich, dass einzelne Pulsabschnitte in mehreren aufeinander folgenden Stufen unserer Pulstreppe in gleicher, maximaler Höhe dargestellt sind. Hier müssen wir Folgendes überlegen: Ein Pulsabschnitt (AB Fig. 7a) der wahren

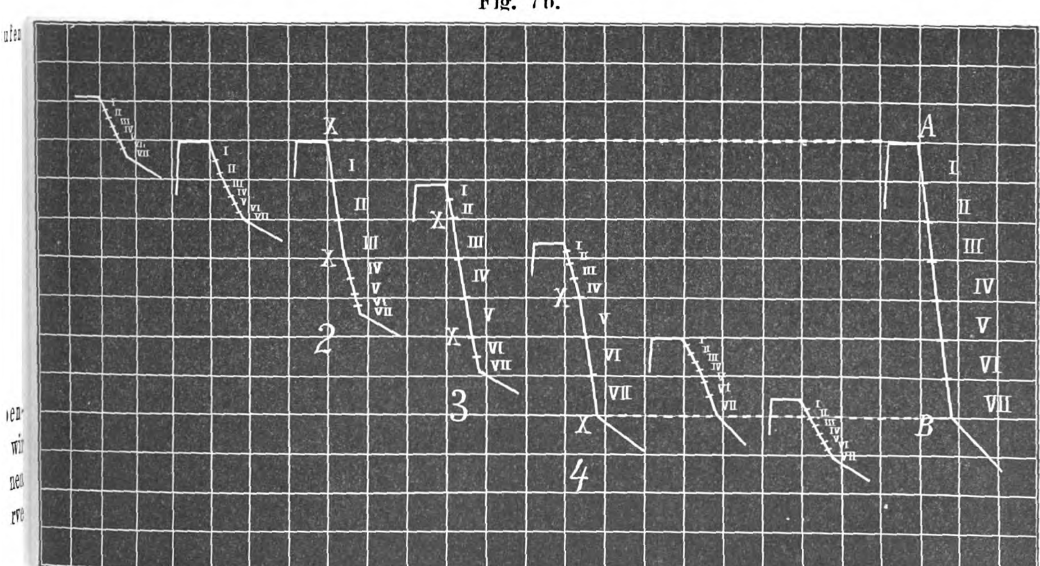
1) In diesem Fall pflanzt sich immer nur ein Theil des arteriellen Druckes in die Manschette fort, weil ein anderer, mit zunehmender Wandspannung wachsender Theil des Druckes von der Arterienwand aufgenommen wird (vgl. S. 83); der Druck in der Manschette ist also niedriger, die Druckvariationen sind geringer als in der Arterie.

Pulscurve kann so gross sein, dass er an keiner Stelle unserer Treppe sich in voller Grösse darzustellen vermag, da ja die Höhe der Excursionen (Schwingungsamplitude) bei unserer Treppe überhaupt nur eine geringe ist. Ein solcher Pulsabschnitt wird dann in allen entsprechenden Stufen der Treppe in der grösstmöglichen (maximalen) Höhe gezeichnet erscheinen (Pulsbild 2, 3, 4 Fig. 7a)[1]. Wir können also auch umgekehrt den wahren Pulsabschnitt wieder aus der Treppe reconstruiren, wenn wir uns daran halten, dass jede dieser Stufen ein Stück desselben in richtiger Höhenlage darstellt.

---

1) Genau genommen allerdings ist der Abschnitt in den mittleren Stufen (Pulsbild 3) ein ganz klein wenig grösser wiedergegeben als in den oberen und unteren (Pulsbild 2 und 4); denn die verkürzten Theile (Theile ausserhalb der

Fig. 7 b.



Strecke xx) des betreffenden Abschnittes stellen sich in den mittleren Stufen am grössten, weil im Ganzen am schwächsten verkürzt, dar. Der Grund dieser Erscheinung ist der, dass die Verkürzung um so geringer ist, je näher der betreffende Theil dem freischwingenden Stück xx liegt, wie das aus der Theorie dieser Erscheinungen leicht einzusehen ist. In welcher Weise hierdurch die Grösse der einzelnen Pulsbilder beeinflusst wird, lehrt am einfachsten eine Betrachtung der Fig. 7 b, auf welcher der Abschnitt AB in sieben gleiche Theile getheilt ist, deren jeweilige Verkürzung in den verschiedenen Stufen der Treppencurve aus der Figur erhellt. Diese sehr geringe Ueberhöhung der mittleren Stufen wird bei der Methode der grössten Oscillationen benutzt zur Ermittelung des mittleren Pulsdruckes (vgl. später S. 116).

Auf diesem Wege erhalten wir dann schliesslich aus unserer Treppe (Fig. 4) oder aus den derselben entnommenen einzelnen Pulsen (Fig. 8a) das wahre Pulsbild (Fig. 8b). Dasselbe zeigt eine recht erhebliche Gesammtamplitude (63 cm Wasser bei 148 cm maximaler Höhe).

Fig. 8a. Fig. 8b.

Fig. 8a: Einzelne Pulse (Stufen) aus der Treppencurve Fig. 4.

Fig. 8b: Reconstruirtes Pulsbild in richtiger Höhe. Versuchsperson H., liegend.

Die Pulsdruckschwankung beim normalen Menschen kann also eine ganz bedeutende sein. Bei Thieren sind bekanntlich durch die neueren Untersuchungen Pulsamplituden von ähnlichem Umfang in den grösseren Arterien festgestellt worden.[1])

Weitere Beispiele solcher Reconstructionen der wahren Pulsdruckcurve aus der Treppencurve zeigen die Figuren 9 und 10 S. 97. Dieselben stammen von zwei Patienten der hiesigen medicinischen Klinik, an welchen Messungen vorzunehmen mir durch Herrn Professor Naunyn gütigst gestattet wurde.

Diese ganze Methode ist nun freilich etwas umständlich; trotzdem ist es aus mannigfachen Gründen sehr werthvoll, überhaupt eine Methode zu besitzen, um die Pulsschwankungen am Menschen einigermaassen exact zu messen. Es wäre freilich wünschenswerth, dass es durch zweckmässige Construction der Manschette gelänge, eine directe Aufzeichnung des Pulsdruckbildes in richtigen Höhenverhältnissen zu bewirken; aber nach meinen zahlreichen Versuchen auf diesem Gebiet habe ich wenig Hoffnung, dass dieser Wunsch sich erfüllen lässt.[2])

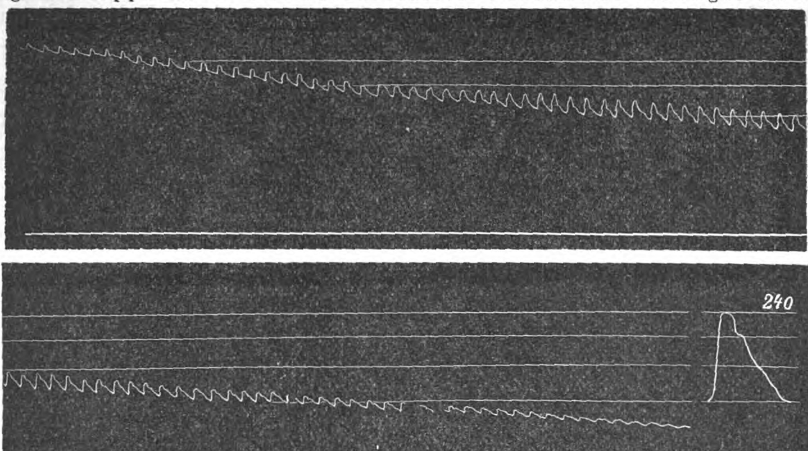
---

1) K. Hürthle, Beiträge zur Hämodynamik. Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. XLVII. S. 34 und Bd. XLIX. S. 99 f. — A. Fraenkel, Tonographische Untersuchungen zur Digitaliswirkung. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. — R. Magnus, Messung des Blutdruckes mit dem Sphygmographen. Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXIII. — Vgl. auch Marey's und Fick's bekannte Druckcurven der Aorta.

2) Hier ist allerdings noch die fein ausgesonnene Methode von Hensen (a. a. O. p. 450) zu erwähnen. Er ermittelt die wahre Pulsdruckcurve durch Aichung des Sphygmogramms mittels experimentell erzeugter oder von selbst auftretender Blutdruckschwankungen, deren Betrag er mit dem Sphygmomanometer von Riva-

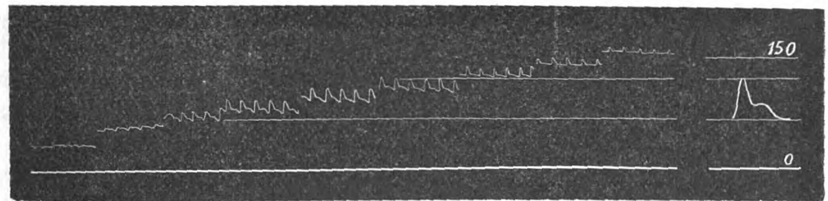
Die Genauigkeit der Methode dürfte für die meisten Zwecke genügen, wenn auch manchmal die Grenze zwischen den maximalen und den nicht maximalen Abschnitten nicht ganz scharf zu ziehen

Fig. 9: Treppencurve und reconstruirtes Pulsbild in richtiger Höhe.



Versuchsperson Re, 23 Jahre, Nephritis, harter Puls. Liegend, gleich nach dem Mittagessen. Pulsmaximum 240, Minimum 110 cm Wasser. Die spitzen Gipfel der zehn ersten Pulsbilder sind wohl Schleudereffecte. Einige weitere Eigenthümlichkeiten des Pulsbildes (Anakrotie) will ich in einer späteren Abhandlung über die Pulscurve besprechen.

Fig. 10: Treppencurve und reconstruirtes Pulsbild in richtiger Höhe.



Versuchsperson Ro, 19 Jahre, Phthise, Abends fiebernd, eben fühlbare Dikrotie des Pulses. Liegend, unmittelbar vor dem Mittagessen. Pulsmaximum 126 cm, Minimum 79 cm Wasser.

ist. Beispielsweise könnten wir bei der Treppencurve Fig. 9 zweifelhaft sein, ob wir bei Bestimmung des Pulsdruckminimums den unter-

---

Rocci misst. Aber die Fehlerquellen der Methode erscheinen mir so bedeutend, dass ich den so gewonnenen Angaben kein Vertrauen entgegenbringen kann, wiewohl ich selbst keine Versuche damit angestellt habe. Uebrigens ist in Folge der technischen Schwierigkeiten das Verfahren nur in seltenen Fällen anwendbar.

sten maximalen Abschnitt nicht bereits 4 Pulsschläge früher oder auch einen Pulsschlag später annehmen sollten, als wir es gethan haben. Wir würden dann einen um 2 cm Wasserdruck höheren bez. um ebensoviel niedrigeren Werth für den minimalen Pulsdruck erhalten. Jedenfalls lässt sich — ein grosser Vorzug dieser Methode — die Grösse des möglichen Fehlers in jedem einzelnen Fall leicht angeben und beträgt nach meiner Erfahrung immer nur wenige Centimeter Wasserdruck. (Leider giebt der Holzschnitt die Einzelheiten der sehr fein gezeichneten Curven nicht immer vollkommen wieder.) Da der Blutdruck sich während der Messung ändern kann, empfiehlt es sich stets, wenigstens zwei Bestimmungen vorzunehmen.

Ich bemerke noch, dass man statt zu fragen, an welcher Stelle der Treppencurve ein Abschnitt maximale Grösse hat, auch danach suchen kann, wo er steilste Neigung zeigt; beides fällt ja natürlich zusammen, aber die Neigung ist oft leichter zu beurtheilen als die Höhe, besonders wenn es sich um Bestimmung des Pulsminimums handelt.

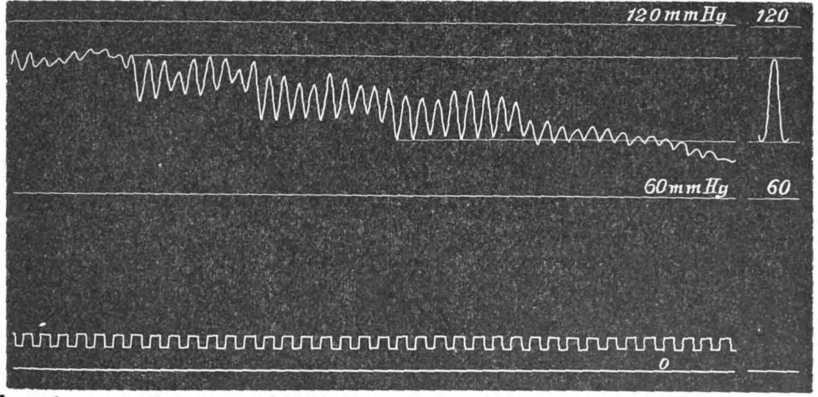
Falls einzelne Abschnitte der Pulscurve nicht deutlich getrennt sind, kann man auch die ganze Pulscurve als einen einzigen Abschnitt (A B) betrachten und dann nach Figur 7a verfahren. Wir müssen dies z. B. thun, wenn wir die Curve mit dem Quecksilber-Manometer statt mit dem Tonographen aufgezeichnet haben. Ein Beispiel dieses Verfahrens giebt Fig. 11.

Man erhält auf diesem Wege zunächst nur den maximalen und den minimalen Pulsdruck. Man kann aber daraus den Druck an jeder anderen Stelle des Pulsbildes und damit dann auch den mittleren Pulsdruck annähernd berechnen, wenn man das Sphygmogramm zu Hülfe nimmt und die (freilich ungenaue) Annahme macht, dass die sphygmographischen Höhendifferenzen proportional sind den Druckdifferenzen. Die Benützung des Quecksilbermanometers ist in vieler Hinsicht bequemer als die des Tonographen und gestattet doch, wie Fig. 11 zeigt, recht scharfe Grenzbestimmungen; allerdings besitze ich nur wenig Erfahrung über diese Versuchsanordnung.

Betreffend die Grösse der Ausschläge, welche wir auf unseren Curven erhalten, ist noch Folgendes zu sagen: Wie wir gesehen haben, sind die Ausschläge stets viel kleiner als die wahren Pulsamplituden; wir können von der Grösse der einen auf die der anderen keinen Schluss ziehen. Wie kommt es nun, wird man vielleicht fragen, dass man bei verschiedenen Personen und oft auch

bei derselben Person bei verschiedenen Messungen Ausschläge von wechselnder Höhe erhält? (Man vergleiche z. B. Fig. 4 mit Fig. 12.) Nun, die Grösse des Ausschlages hängt eben ab von den oben (S. 90 f.) besprochenen Vorgängen innerhalb der Manschette. Ist das gesammte Volumen von Weichtheilen und Flüssigkeit, welches bei der Pulssystole aus dem von der Manschette eingeschlossenen Raum herausgedrängt wird und bei der Diastole sich wieder in denselben einschiebt, klein im Verhältniss zu dem Blutvolumen des eingeschlossenen Gefässabschnittes, ist ferner die Aussenwand der Manschette möglichst starr (etwas elastisch wird dieselbe, weil aus Blech bestehend, immer sein), so werden die Ausschläge gross, andernfalls werden sie klein sein. Je grösser die Ausschläge, um so besser

Fig. 11: Treppencurve und Reconstruction der vollen Pulsamplitude



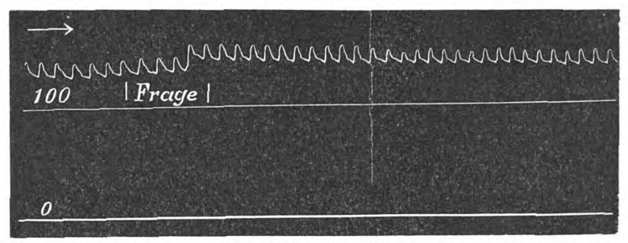
Versuchsperson H, sitzend, Manschette um den Oberarm. Quecksilbermanometer.
Maximum 108, Minimum 78 mm Hg.

lässt sich der Unterschied zwischen maximalen und nicht maximalen Abschnitten erkennen. Die Reconstruction des wahren Pulsbildes aus der Treppencurve wird also am besten gelingen, wenn die Manschette eine möglichst starre Aussenwand besitzt, möglichst eng am Glied anliegt, einen möglichst langen Abschnitt einer recht weiten Arterie einschliesst, wenn das Glied selbst nicht zu fleischig ist, wenn Tonograph und Schlauchleitung ihr Volumen bei Druckwechsel nur wenig ändern. Ich habe bei meinen Versuchen Manschetten von sehr verschiedener Construction benützt, und daher kommt die verschiedene Höhe der erhaltenen Ausschläge.

Noch ein Wort über die graphische Registrirung von Blutdruckschwankungen. Nehmen wir an, wir hätten den

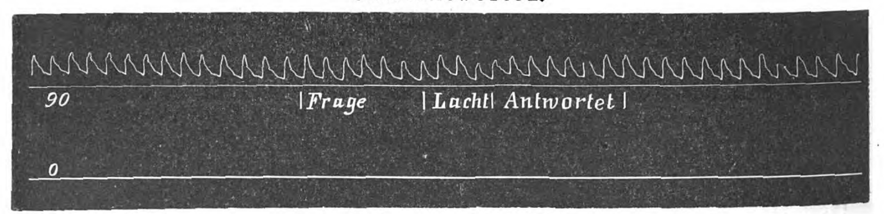
Druck in unserer Manschette in der erst beschriebenen Weise (S. 88) eingestellt, so dass wir also von unserem Tonographen eine Pulscurve erhalten, in welcher die Pulsberge in richtiger Höhe, die Pulsthäler allerdings zu flach gezeichnet sind. Wenn nunmehr irgend welche Momente eintreten, welche den Blutdruck erhöhen oder erniedrigen, so wird natürlich auch unsere Curve steigen oder fallen. Man vergleiche z. B. die Curven Fig. 12 und 13. Wird nun unsere Curve uns den richtigen, vollen Betrag dieser Blutdruckschwankung anzeigen? Gemäss den obigen Auseinandersetzungen

Fig. 12: Blutdrucksteigerung durch Vorlegung einer Frage.



Versuchsperson H, sitzend, nach dem Mittagessen, im Begriff einzuschlummern, wird durch die Frage wieder ganz wach.

Fig. 13: Blutdrucksteigerung durch Vorlegen einer Frage, Lachen und Antworten.



Versuchperson H, sitzend.

müssen wir annehmen, dass sehr bedeutende Schwankungen verkleinert wiedergegeben werden, da die Arterienwand nach der Druckverschiebung nicht mehr in gleicher Weise flottiren wird wie vor derselben; geringe Druckvariationen dagegen dürften wohl ziemlich genau dargestellt werden. Eine gewisse Garantie dafür, dass dies der Fall ist, liegt gemäss unseren obigen Betrachtungen dann vor, wenn wir constatiren können, dass das Bild des einzelnen Pulses sich durch den Druckwechsel nicht verändert hat.

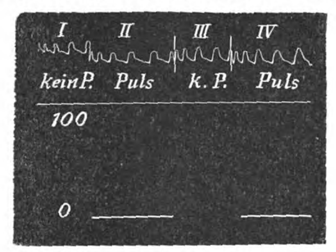
Wir haben also hier eine geeignete Methode, um rasch ein-

tretende und nicht allzu ausgiebige Blutdruckschwankungen (z. B. durch psychische Momente) in den Einzelheiten ihres Verlaufes graphisch festzuhalten.

5. Messung des maximalen Pulsdruckes durch Beobachtung des Hindurchschlagens der Pulswelle durch eine comprimirende Manschette.

In vielen Fällen nun wird es nicht nöthig sein, den Pulsdruck graphisch zu registriren oder die richtige Pulsamplitude zu ermitteln, vielmehr wird es genügen, nur den maximalen Pulsdruck zu messen. Es empfiehlt sich dabei etwa in folgender Weise vorzugehen: Man stellt sofort einen so hohen Druck in der Manschette her, dass der Puls an der Radialis verschwindet, lässt dann vorsichtig mit der Compression nach bis zu dem Punkt, wo eben wieder

Fig. 14: Messung des maximalen Pulsdruckes.



Pulse zu fühlen sind, vermehrt dann etwa nochmals den Druck, bis sie wieder verschwinden, und lässt abermals nach, bis sie wieder erscheinen. Fig. 14 illustrirt dieses Verfahren. Bei den Curven II und IV war der Puls an der Arteria radialis noch fühlbar, der höchste Druck im Arterienrohr war also noch etwas höher als in der Manschette, so dass die Pulswelle sich den Weg offen zu halten vermochte. Bei den Curven I und III dagegen wurden keine Pulse gefühlt; die Arterie war dauernd collabirt, der Druck in derselben war geringer als der in der Manschette.

Durch Ausmessung der Curve finden wir, dass der Druck in der Manschette auf der Höhe der Systole im ersteren Falle (Curven II und IV) 138, im letzteren Falle (Curven I und III) 140 cm Wasserdruck betrug. Nehmen wir nun an, der wahre maximale Blutdruck habe 139 cm betragen, so wird der Fehler, den wir machen, höchstens 1 cm Wasser betragen. Man könnte noch höhere

Genauigkeit erreichen; aber das hat in Anbetracht der raschen Schwankungen des Blutdrucks und der später noch zu besprechenden Fehlerquellen der Methode keinen Zweck. Natürlich wird man für gewöhnlich statt der hier demonstrationis causa angewendeten graphischen Registrirung sich mit der einfachen Ablesung am Manometer begnügen.

6. Verschwinden und Wiederkehren des Pulses. Rudimentäre und entwickelte Pulse.

Wir haben bisher nur davon gesprochen, dass wir das Verschwinden oder Wiederkehren des Pulses beobachten und als Kriterium, oder wie der Chemiker sagen würde, als Endreaction benützen. Wir müssen diese Endreaction noch etwas näher studiren. Zunächst zwei Beobachtungen:

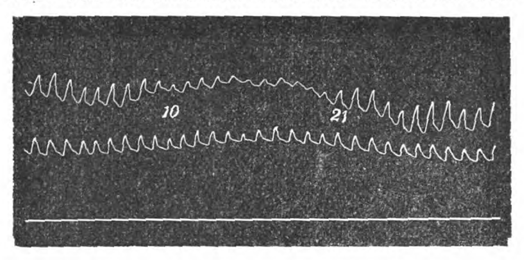
Erstens, das Wiederkehren des Pulses ist meist viel deutlicher und schärfer zu beobachten als das Verschwinden desselben. Praktisch folgt daraus, dass es sich empfiehlt, das Wiederkehren des Pulses vorzugsweise als Kriterium bei den Messungen zu benutzen.

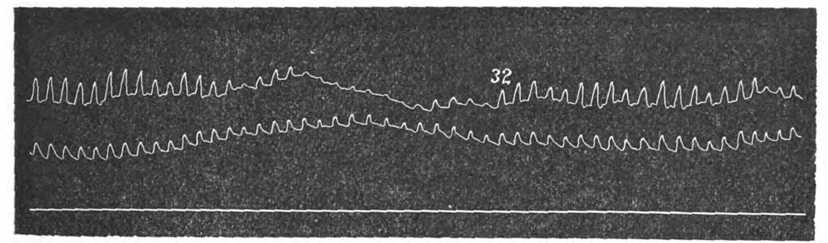
Zweitens beobachtet man öfters, dass bei allmählichem Vermindern des Druckes zunächst ganz kleine „rudimentäre“ Pulse an der Radialis auftreten; bei etwas weiterer Druckverminderung kommt dann plötzlich ein Schlag von fast voller Grösse, ein „entwickelter“ Puls. Die rudimentären Pulse werden nicht immer beobachtet. Auch ist es klar, dass dieselben, selbst wenn sie vorhanden sind, nur bei günstigen Umständen, d. h. bei günstigen anatomischen Verhältnissen der Palpationsstelle und bei genügender Aufmerksamkeit und Feinfühligkeit des Beobachters constatirt werden. An der Arteria cubitalis sind sie leichter zu palpiren als an der Arteria radialis, da ja überhaupt schwache Pulse oft an der Cubitalis, aber nicht mehr an der Radialis gefühlt werden, weil auf dem Weg durch den Unterarm eine von vorneherein schwache Pulswelle sich vollends verläuft.

Um dem Leser das Verhältniss von rudimentären und entwickelten Pulsen im Bilde vorführen zu können, verfuhr ich in der Weise, dass ich, statt das Verhalten der Arteria radialis mit dem tastenden Finger zu verfolgen, dasselbe graphisch registrirte. Die Versuchsanordnung war dabei folgende: Die Manschette unseres Druckschreibeapparates war um den Oberarm gelegt; mittelst der Pumpe wurde der Druck in derselben langsam vermehrt und wieder vermindert; der Tono-

graph verzeichnete dabei die untere Curve auf Figur 15 und 16. Der Unterarm war von einer Art Plethysmograph umschlossen, bestehend aus einer zweiten wassergefüllten Manschette mit Steigrohr und Schwimmer, welch letzterer die Volumschwankungen des Unterarms und damit auch die einzelnen Pulsschläge, soweit sie in den Unterarm gelangten, registrirte (obere Curve). Bei Betrachtung der letzteren Curve müssen wir von den langsamen, über eine Reihe von Pulsschlägen sich erstreckenden plethysmographischen Niveauänderungen, welche durch die wechselnde Füllung der Venen und Lymphbahnen des Unterarms bedingt sind, abstrahiren.

Fig. 15 und 16: Volumschwankungen des Unterarmes (obere Curve) bei Compression des Oberarmes mit der Manschette (untere Curve).





Versuchsperson H., sitzend.

Wir sehen nun in Fig. 15 von Puls 10 bis Puls 20 eine Reihe von rudimentären Pulsen; bei Puls 21 tritt in Folge einer sehr geringen Druckerniedrigung in der Manschette plötzlich ein entwickelter Puls von fast voller Höhe auf. Aehnliches zeigt Fig. 16 bei Puls 32. Zugleich zeigen die Curven, dass das Verschwinden des Pulses viel weniger scharf zu constatiren ist, als das Wiederkehren desselben.

Statt die Volumschwankungen des Unterarms zu registriren, hätte ich natürlich auch den Radialpuls direct aufschreiben können; nur stand mir leider kein geeigneter Apparat (etwa ein sphygmographe à transmission von Marey) zur Verfügung.

7. Unterschied zwischen Zusammenfallen und Verschluss der Arterie; letzterer erfordert einen Ueberdruck in der Manschette.

Wir wollen nun versuchen, uns über die Ursache dieser Phänomene, zunächst über die Entstehung der rudimentären Pulse, Rechenschaft zu geben. Wir haben oben gesehen, dass die Arterien zusammenfallen, sowie der Aussendruck den Innendruck um das Geringste übersteigt; dies gilt wohl ausnahmslos und auch von arteriosklerotischen Arterien (vgl. oben S. 82). Mit dem Zusammenfallen aber ist noch nicht unbedingt der völlige Verschluss verbunden. Vielmehr können vermöge der Steifigkeit der Gefässwand (Lumenstarrheit nach Ewald[1]) die Winkel an beiden Seiten noch soweit offen bleiben, dass eine eben merkbare Pulswelle hindurchschlägt (vgl. Fig. 17, I). Dies wird besonders dann der Fall sein, wenn die Arterienwand steifer als gewöhnlich ist, also bei

Fig. 17 { I Zusammengefallene Arterie mit offenen Winkeln.
II Vollkommen verschlossene Arterie.



Arteriosklerose. v. Basch[2]) hat diesbezügliche Experimente an ausgeschnittenen Arterien angestellt und gefunden, dass der Aussendruck den Innendruck um 1½—2 mm Hg bei normaler und um 5 mm Hg bei arteriosklerotischer Gefässwandung übersteigen muss, damit die zusammengefallene Arterie wirklich undurchgängig wird.

Es wäre vielleicht rathsam, unter Vernachlässigung der rudimentären Pulse bloss die entwickelten Pulse als Endreaction zu verwenden; wir würden dann vermeiden, dass wir besonders bei Arteriosklerose zu hohe Werthe erhalten, wiewohl anscheinend der mögliche Fehler nur gering ist. Meine Untersuchungen erstrecken sich auf eine zu geringe Zahl von Fällen, als dass ich mir über diese Frage ein definitives Urtheil erlaubte, ebensowenig wie darüber, ob es zweckmässiger ist, den Radial- oder den Cubitalpuls (wie Hensen vorschlägt) zu palpiren, zumal da hier noch andere Umstände, noch andere Entstehungsursachen für die rudimentären Pulse zu berücksichtigen sind, wie wir gleich sehen werden.

---

1) J. R. Ewald, Beitrag zur Theorie der Blutdruckmessung. 1883. p. 9.

2) S. v. Basch, Ueber die Messung des Blutdruckes am Menschen. Zeitschrift f. klin. Medicin Bd. II, 1880, p. 6.

8. Der zur Wegebahnung erforderliche Ueberdruck in der Arterie.

Wir haben bisher immer angenommen, dass der Druck, welcher in der Manschette herrscht, wenn wir eben einen Puls, resp. einen entwickelten Puls durchschlagen fühlen, derjenige Druck ist, dem der Puls auf seiner Höhe das Gleichgewicht zu halten vermag, d. h. also der Maximalpulsdruck. Diese Annahme bedarf einer Correctur. Fassen wir noch einmal die Treppencurve der Fig. 4 ins Auge. Auf derselben ist durch das Zeichen + angedeutet, von wann ab der Puls an der Radialis fühlbar war. Wir sehen daraus, dass derselbe erst bei Puls Nr. 10 fühlbar wurde; folglich hätten wir die dortige Druckhöhe von 140 cm Wasser als Maximaldruck zu betrachten. Nun aber müssen wir nach den damals angestellten Ueberlegungen annehmen, dass der oberste Theil der Pulscurve in Puls Nr. 4 in maximaler und daher in richtiger Höhe dargestellt ist. Das dort ermittelte Pulsdruckmaximum beträgt 148 cm Wasser.

Wie erklärt sich nun diese Differenz? Ich denke in folgender Weise: Die Pulswelle muss, um durch die Manschette hindurchzuschlagen, eine gewisse Arbeit leisten, ein gewisses Trägheitsmoment überwinden; denn sie muss das zusammengefallene Arterienrohr wieder ausdehnen und dazu das Wasser in der Manschette bei Seite drücken und die Weichtheile am Rande derselben nach aussen drängen (vgl. Abschnitt 4). Diese Arbeit leistet sie vermöge des in ihr vorhandenen Ueberdruckes. Ist aber dieser Ueberdruck gering, so wird sie dieselbe nur langsam leisten und eventuell so langsam, dass das kurzdauernde Pulswellenmaximum abgelaufen ist, ehe sie sich den Durchgang erzwungen, sich den Weg gebahnt hat. Aus der Physik wissen wir ja, dass das Ueberfliessen einer bestimmten Wassermenge aus einem Gefäss in ein anderes, d. h. eine Flüssigkeitsverschiebung von bestimmter Grösse, schnell erfolgt, wenn die Druckdifferenz zwischen beiden Gefässe gross, langsam, wenn sie klein ist. Der Ueberdruck des Pulses über den Manschettendruck muss also einen bestimmten Werth (bei obigem Versuch 8 cm Wasser) haben, damit die zum Durchschlagen der Pulswelle nöthigen Verschiebungen stattfinden, ehe die kurzdauernde Pulssystole abgelaufen ist.

Vielleicht wird dieser „zur Wegebahnung erforderliche Ueberdruck“ etwas verschieden sein, je nachdem ob die Manschette kürzer oder länger, mit Luft oder Wasser gefüllt ist. Besondere Versuche habe ich darüber nicht angestellt; doch glaube ich aus den oben (S. 87) erwähnten Controllversuchen mit verschieden langen Manschetten schliessen zu können, dass die Länge der Manschette

nicht viel ausmacht. Sicher können wir annehmen, dass der Ueberdruck bei annähernd gleich langer Manschette und gleichem Füllungsmedium ziemlich genau der gleiche sein wird. Da unter diesen Umständen also der Fehler constant bleiben dürfte, werden wir ihn für gewöhnlich vernachlässigen und mit Pulsmaximum kurzweg den in der oben (Abschnitt 5) beschriebenen Weise ermittelten Druck bezeichnen. Wird das Pulsmaximum in exacterer Weise durch eine Treppencurve bestimmt, so ist das dann besonders zu bemerken.

Aus dem Umstand, dass sich die Pulswelle den Weg durch die Manschette erst bahnen muss, ergiebt sich auch eine zweite Möglichkeit für die Entstehung der rudimentären Pulse. Dieselben können dadurch zu Stande kommen, dass ein Puls zwar eben noch durch die Manschette hindurchgelangt, aber so geschwächt, dass er kaum mehr fühlbar ist. Wieweit dieser Entstehungsmodus, wieweit der im vorigen Abschnitt besprochene praktisch von Bedeutung ist, könnte wohl durch besondere Versuche an geeigneten Individuen entschieden werden.

Ferner können wir auch die andere oben (Abschnitt 6) erwähnte Erscheinung, dass nämlich der Puls an der Radialis bei Zunahme des Druckes in der Manschette oft nicht mit einem Mal, sondern allmählich verschwindet, uns jetzt wohl erklären und zwar dadurch, dass es bei langsamer Steigerung des Druckes dem Puls gelingt, sich den zunächst ihm verlegten Weg durch allmähliche Verschiebung der Weichtheile immer wieder zu bahnen, so dass er, anscheinend schon verschwunden, auf einmal doch wieder erscheint; zu Folge dessen zieht sich der Moment des definitiven Verschwindens hinaus. Eine zweite Entstehungsursache für dieses Phänomen liegt in der jetzt gleich zu besprechenden durch die Messung selbst hervorgerufenen Drucksteigerung.

9. Blutdrucksteigerung durch die Messung.

Der Blutdruck ist ein höchst empfindlicher Indicator für alle möglichen, den Organismus treffende Veränderungen. Wir dürfen uns daher nicht wundern, wenn wir bemerken, dass auch die Compression eines grösseren Arterienstammes, die wir durch unseren Apparat hervorrufen, auf den Blutdruck zurückwirkt. Die Compression einer grösseren Arterie wirkt blutdrucksteigernd. Demnach messen wir mit unserem Apparat überhaupt nicht den normalen, sondern nur einen künstlich erhöhten Blutdruck? Nun,

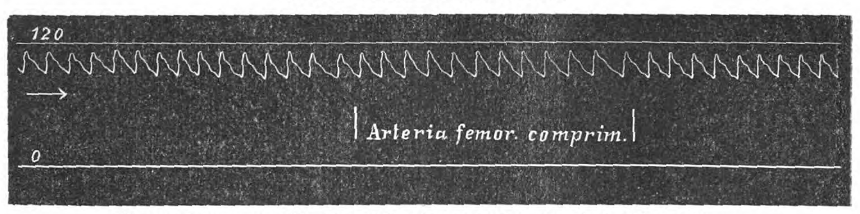
die Sache ist nicht so schlimm, falls wir nur die Messung nicht allzu langsam ausführen.

Der Blutdruck ist nämlich ein empfindliches, aber ein langsam arbeitendes Reagens. Die Blutdrucksteigerung während einer 10 Secunden andauernden Compression der Arteria cruralis betrug nur 2 cm Wasser (Curve Fig. 18).

Ferner habe ich mehrfach vergleichende Messungsversuche vorgenommen, bei welchen ich Blutdruckbestimmungen mit möglichster Schnelligkeit, d. h. in 6 bis 10 Pulsschlägen statt wie gewöhnlich in 15 bis 20 ausführte. Die Werthe der Schnellmessungen stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit denen der langsameren Messungen überein.

Hält man dagegen den Arm längere Zeit comprimirt, so tritt

Fig. 18: Sehr geringe Blutdrucksteigerung während der Compression einer Arteria cruralis.



Versuchsperson H., liegend, Manschette um den Oberarm.

allmählich eine erhebliche Drucksteigerung ein. Nach einer Minute beobachtete ich öfter Druckvermehrungen bis zu 10 cm Wasser Länger als 1 1/2 Minuten pflegte ich nicht den Arm unter Compression zu halten. Thut man dies aber doch, so steigt der Druck mit der Zeit bedeutend. Bei Gelegenheit einer länger dauernden Abschnürung des einen Armes bei einem Versuch mit dem Hürthle'schen Apparat (vgl. unten) wurde nach etwa 20 Minuten eine Drucksteigerung von 140 cm auf 185 cm Wasser durch Messung mit der Manschette am anderen Arm constatirt; mehrere Minuten nach Lösung der Compression betrug der Blutdruck noch 155 cm.

Diese Beobachtung beweist nebenbei, dass die in Rede stehende Blutdrucksteigerung wesentlich eine centrale (allgemeine) ist (jedenfalls vermittelt durch die Reizung der den Blutdruck regulirenden Centren), und nicht etwa eine locale, auf den comprimirten Arm beschränkte. Wir werden später (S. 115) Gelegenheit haben, auch locale, durch Abschnürung bedingte Blutdrucksteigerungen

kennen zu lernen. Die Beobachtung zeigt ferner, dass diejenigen Methoden der Blutdruckmessung, bei welchen eine länger dauernde Abschnürung eines grösseren Blutgefässes nothwendig ist, geeignet sind, zu hohe Werthe zu liefern.

10. Die verschiedenen Kriterien und die verschiedenen Messungsmethoden.

Wir kommen nun zu einem wichtigen Punkt unserer Untersuchung, nämlich zu der Besprechung der verschiedenen Kriterien, aus denen die Uebereinstimmung des Druckes in der Arterie mit dem Druck in der Manschette und im Tonographen erkannt wird. Dies wird zugleich die beste Gelegenheit sein, um eine kleine Umschau über die bisher üblichen Methoden der Blutdruckmessung zu halten, da die verschiedenen Kriterien das Hauptunterscheidungsmerkmal und fast den einzigen wirklich principiellen Unterschied zwischen den einzelnen Methoden darstellen.

Bei der Betrachtung der Treppencurve hatten wir, wie erinnerlich, aus der maximalen Höhe der einzelnen Abschnitte und Stufen die Druckgleichheit in Arterie und Messapparat erkannt. Wir brauchen auf dies „Kriterium der maximalen Abschnitte und Stufen", wie wir es nennen können, nicht mehr zurück zu kommen.

a. Verschwinden und Wiederkehren des palpablen Pulses als Kriterium. Methoden von Vierordt, v. Basch, Riva-Rocci, v. Frey.

Wir haben uns dann ausser der Methode der Treppencurve auch noch eines anderen Messungsverfahrens bedient: Der Druck in der Manschette wird so lange gesteigert oder wieder vermindert, bis der peripher von der Compressionsstelle palpirte Puls verschwindet oder wiederkehrt.

Diese Methode reicht in ihren Anfängen weit zurück, denn bereits im Jahr 1855 hat Vierordt[1]) einige hierher gehörige Versuche und Ueberlegungen veröffentlicht. Derselbe verwandte freilich noch keine Manschette, sondern comprimirte die Arteria radialis einfach mit einem Gewicht. Natürlich können absolute Blutdruckwerthe auf diesem Wege nicht erhalten werden. Auf die verschiedenen Umgestaltungen, die der Vierordt'sche Apparat durch eine Reihe von

1) K. Vierordt, Die Lehre vom Arterienpuls. Braunschweig, 1855. p. 164, 168.

Autoren von Waldenburg bis A. Frey[1]) erfahren hat, einzugehen, liegt daher hier keine Veranlassung vor.

Grosse Verbreitung erlangte dann der Apparat von v. Basch[2]); hier wird die Arteria radialis an der üblichen Palpationsstelle durch eine Pelotte von etwa $2^1/_2$ cm Durchmesser so lange comprimirt, bis unmittelbar unterhalb der Pelotte der Puls unfühlbar wird. Der compendiöse Apparat leidet daran, dass die Compressionsfläche zu klein, zu wenig umfassend ist und daher einen allseitigen, gleichmässigen Druck, der doch die Voraussetzung einer richtigen Messung wäre, auf die Arterie nicht ausüben kann. Die grössere oder geringere Insufficienz des Apparates hängt im einzelnen Fall von den localen anatomischen Verhältnissen (Dicke der Weichtheile, Lage der Arterie u. s. w.) und auch von der Art, wie die Pelotte aufgesetzt wird, ab. Die gefundenen Werthe für den Blutdruck sind daher schwankend und im Allgemeinen zu hoch.

Als Beweis hierfür sei noch Folgendes angeführt. Wie Herr Professor J. R. Ewald mir mitzutheilen die Liebenswürdigkeit hatte, haben nicht veröffentlichte Versuche, welche unter seiner Leitung zur Prüfung des v. Basch'schen Instrumentes im hiesigen physiologischen Institut angestellt wurden, das Resultat ergeben, dass die Höhe der gefundenen Werthe wesentlich von der Grösse der benützten Pelotte abhängt, indem man geringere Werthe erhält, wenn man eine grössere Pelotte als die ursprünglich dem Instrument beigegebene verwendet. Es ist dies ein Ergebniss, das nach unseren früheren Erörterungen über die Grösse der Compressionsfläche erwartet werden musste.

Die Application des v. Basch'schen Apparates an der Arteria temporalis scheint richtigere Werthe zu liefern, da für dort der Umfang der Compressionsfläche im Allgemeinen genügen dürfte, wiewohl Sicherheit darüber im einzelnen Fall nie zu erlangen ist; aber dafür muss man dort, wie bei allen Messungen an kleineren Gefässen, die Gefahr in den Kauf nehmen, in Folge der Contraction der zuführenden Gefässe viel zu niedrige Werthe zu erhalten (vgl. unten S. 115). Auf die weiteren Schwierigkeiten in der Anwendung des Apparates will ich hier nicht eingehen.[3])

---

1) A. Frey, Ein neuer Blutdruckmesser. Zeitschr. f. diätet. und physikal. Therapie Bd. II. 1899. Vgl. auch die Kritik dieser Apparate bei J. Marey, Travaux du Laboratoire T. II. 1876. p. 210.

2) v. Basch, a. a. O.

3) Vgl. darüber Tschlenoff, Beeinflussungen des Blutdruckes durch hydriatische Proceduren nebst Bemerkungen über die Methode der Blutdruckmessung, Zeitschr. f. diätet. und physik. Therapie Bd. I. 1898 — und verschiedene andere Autoren.

Zu kleine Compressionsfläche ist ferner der Fehler des bereits erwähnten Apparates von Riva-Rocci. (Derselbe besteht aus einer Art von Manschette für den Oberarm, einem Gummiballon zur Erzeugung des Druckes und einem Quecksilbermanometer, an dem der Druck abgelesen wird, bei welchem der Druck verschwindet). Die mit dem Instrument gefundenen Werthe sind daher gleichfalls zu hoch (vgl. Tab. III), aber im Uebrigen doch weit zuverlässiger als die des v. Basch'schen Apparats, und daher für viele Zwecke immerhin verwendbar.

Tabelle III.

Gleichzeitige Messungen mit der 5 cm breiten Manschette Riva-Rocci's am einen und einer 12 cm breiten Manschette am anderen Oberarm.

Versuchsperson H., sitzend, gleich nach dem Mittagessen. Druckangabe in mm Hg. Maximaler Umfang jedes Oberarms $24\frac{1}{2}$ cm. (Dickere Arme ergeben natürlich grössere Differenzen!)

	Breite Manschette		Riva-Rocci's Manschette	
Puls kehrt wieder	Rechter Oberarm	90—96	Linker Oberarm	116
= = =	= =	92—100	= =	114
Puls verschwindet	= =	90—98	= =	112
Puls kehrt wieder	= =	92—98	= =	114
= = =	Linker Oberarm	96—104	Rechter Oberarm	118
= = =	= =	94—104	= =	120
Puls verschwindet	= =	104—108	= =	120
Mittel:		**94—101**		**116**

Bei den niedrigen Druckwerthen der ersten Columne schwankte das Quecksilbermanometer stark, bei den höheren der zweiten Columne stand es fast still (vgl. Fig. 11).

Da der Messungsfehler mit dem Apparat von Riva-Rocci um so grösser ist, je dicker das Glied ist, so versteht man, dass Hensen (a. a. O. S. 464) am Oberschenkel höhere Werthe erhielt als am Oberarm und dass Gumprecht (a. a. O.) zu dem Ergebniss kam, dass dickere Körpertheile bei dieser Messung höheren Blutdruck zeigen als dünnere. Auch die Seite 84 Anm. erwähnten Resultate der Leichenversuche Gumprechts finden hierdurch z. T. ihre Erklärung.

An dieser Stelle ist ferner der interessante Versuch von v. Frey[1])

1) M. v. Frey, Eine einfache Methode, den Blutdruck am Menschen zu messen. Festschrift für Benno Schmidt, 1896. Die auffallend hohen Werthe (13—15 cm Hg = 170—200 cm Wasser) sind, wie ich vermuthe, im Stehen bei hängendem Arm gemessen (?), so dass wir für die Höhendifferenz vom Handgelenk

zu erwähnen, bei welchem der Experimentator den eigenen Blutdruck in folgender Weise bestimmt: Er streckt seinen Arm in ein mit Quecksilber gefülltes Gefäss; an einer bestimmten Stelle fühlt er seinen Puls lebhaft klopfen und nimmt dann an, dass unterhalb dieser Stelle die Arterie durch den Ueberdruck des Quecksilbers comprimirt sei, dass also die Höhe der Quecksilbersäule bis zu dieser Stelle dem Blutdruck das Gleichgewicht halte. Selbstverständlich können keine sehr genauen Resultate auf diesem Wege erhalten werden, da es schwer sein dürfte, zu sagen, ob der Puls am Processus styloideus radii klopft oder zwei Centimeter über demselben.

Der Blutdruckmessapparat von Oliver[1]) stimmt der Beschreibung nach in den wesentlichen Theilen überein mit dem v. Basch'schen Instrument. Er wird sowohl zur Ablesung des maximalen Pulsdruckes auf Grund des Verschwindens des peripheren Pulses als auch zur Bestimmung des mittleren Druckes nach dem Kriterium der grössten Oscillationen benützt. Den Apparat von Hallion und Comte[2]), der auch hierher gehört, kenne ich bloss aus einem Referat.

b. Wiederrothwerden der anämisch gemachten Haut als Kriterium. Methoden von Marey, Gärtner, v. Kries.

Bereits im Jahre 1855 hat Marey[3]) den Blutdruck beim Menschen in folgender Weise zu messen gesucht: Der ganze Unterarm sammt Hand wurde in einen wassergefüllten Cylinder mit Glaswand gesteckt; darauf wurde der Druck im Cylinder zuerst solange vermehrt, bis der Arm blutleer und folglich blass wurde, und dann wieder soweit vermindert, dass sich eben wieder Röthung einstellte. In diesem letzteren Moment, nahm Marey an, ist der Blutdruck in den Arterien ebenso hoch als der mittels eines Manometers gemessene Druck in dem Cylinder.

Gärtner[4]) hat unlängst nach dem gleichen Princip folgendes

---

bis zum Angulus Ludovici etwa 50 cm abzuziehen hätten, um dieselben mit anderen Werthen vergleichbar zu machen.

1) G. Oliver, A simple pulse pressure gauge. Journ. of Physiology Bd. XXII. p. LI. — W. Edgecomb and W. Bain, An abstract of observations on the effect of baths, massage, exercise on the blood pressure. Ebenda Bd. XXIV. p. 48.

2) Hallion et Comte, Sur un procédé d'évaluation de la pression artérielle chez l'homme. Intermédiaire des biol. et des méd. 1899, referirt im Jahresbericht für Physiologie für das Jahr 1899. Ueber das Taschensphygmometer von Hill und Barnard siehe Anmerkung S. 81.

3) J. Marey, Travaux du laboratoire T. II. 1876. p. 313.

4) G. Gärtner, Ueber einen neuen Blutdruckmesser. Wiener medicin. Wochenschrift. 1899. Nr. 30.

handliches Verfahren ausgebildet: Er streift über das mittlere Glied eines Fingers einen etwa 1 cm breiten Metallring, auf dessen Innenseite eine Gummimembran lose aufgespannt ist, so dass das Ganze eine Art Manschette darstellt. Dann wird, nachdem aus dem distalen Fingerglied durch einen Gummiring oder ein besonderes Compressorium das Blut möglichst herausgepresst worden ist, in der Manschette ein hoher Druck erzeugt und dann nach Entfernung des Compressoriums wieder soweit vermindert, bis man an dem Wiederrothwerden des Fingers erkennt, dass Blut durch die von der Manschette comprimirte Stelle hindurchdringt. In diesem Moment ist der Druck in der Manschette gleich dem Blutdruck.

An Stelle der Palpation des peripher von der Compressionsstelle gelegenen Arterienabschnittes dient also bei diesen Methoden das Wiedererröthen der anämisch gemachten Haut als Kriterium. Im Uebrigen beruhen die beiderlei Methoden im letzten Grund auf dem gleichen Princip, der Beobachtung des Hindurchschlagens der Pulswelle durch einen mittels Manschette oder dergl. comprimirten Gefässabschnitt. Beide Methoden zeigen daher die maximale Höhe der Pulswelle an.

Da das Erröthen am Finger bei langsamer Druckverminderung nicht mit einem Schlag, sondern oft ganz allmählich eintritt, so liefert die letztbesprochene Methode, wenigstens am Finger, weit weniger genaue Resultate wie die Palpation des Pulses. Eine etwas exactere Bestimmung gestattet die Beobachtung des (allerdings nur subjectiv constatirbaren) Momentes, wo die Versuchsperson das Blut wieder in den Finger hinein schiessen fühlt; man erhält dabei ein wenig niedrigere Werthe, wohl desshalb, weil in diesem Falle entwickelte Pulse beobachtet werden, während das Erröthen schon durch rudimentäre Pulse bewirkt wird (vgl. Abschnitt 6).

Es sei noch erwähnt, dass v. Kries[1]) sich des in Rede stehenden Kriteriums bediente, um den Druck in den Hautcapillaren der Finger zu messen, indem er eine Glasplatte auf die Haut aufdrückte und den Druck derselben so regulirte, dass Erblassen, resp. Wiederrothwerden eintrat.

Auf den Marey'schen Apparat, der, soviel ich sehe, keine Verbreitung gefunden hat, will ich nicht näher eingehen. Der hübsche Gärtner'sche Apparat leidet wie so viele dieser Apparate daran, dass die Compressionsfläche ungenügend, die Manschette zu

1) N. v. Kries, Ueber den Druck in den Blutcapillaren der menschlichen Haut. Berichte der sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften. 1875. p. 149.

schmal bemessen ist, zumal da die Gummimembran infolge ihrer Befestigung an dem unnachgiebigen Ring von vorneherein nicht überall gleich gut anliegt.

Ich construirte mir daher für diese Versuche eine besondere Fingermanschette, welche analog den am Arm verwandten Manschetten nur entsprechend kleiner (Breite 3 cm) gefertigt war. Diese Manschette konnte ich um die Basalphalange statt wie Gärtner um das Mittelglied des Fingers legen, was den wesentlichen Vortheil bietet, dass man die dafür besonders geeignete Rückseite der Mittelphalange zur Beobachtung des Rothwerdens benützen kann, und dass man ferner einen Druckwerth erhält, welcher dem in den grossen Arterien herrschenden Druck in vielen Fällen näher stehen dürfte als der in der Mitte des Fingers gemessene.

Zur Prüfung der alten wie der neuen Manschette dienten Controllversuche mit gleichzeitigen Messungen an verschiedenen Fingern. Dieselben ergaben mit der neuen Manschette den gleichen Druck an verschiedenen Fingern (mit einer nachher zu besprechenden Ausnahme), während der Gärtner'sche Ring zum Theil auch übereinstimmende, zum Theil aber entschieden zu hohe und auch unter sich bei jeder Neuanlegung differirende Werthe gab (vgl. Tab. IV).

TABELLE IV.

Gleichzeitige Blutdruckmessung an 2 Fingern. Selbstversuch, sitzend, 3 Stunden nach dem Mittagessen; warmer Tag, leichter Schweiss auf der Stirn. Druck in mm Hg. Als Kriterium dient die Empfindung vom Einschiessen des Blutes.

Versuch Nr.	Linke Hand, Gärtner's Ring				Rechte Hand, neue Manschette				Differenz
	Zeigefinger	Mittelfinger	Ringfinger	Kleiner Finger	Zeigefinger	Mittelfinger	Ringfinger	Kleiner Finger	
1	—	—	82	—	—	82	—	—	0
2	86	—	—	—	—	86	—	—	0
3	80	—	—	—	—	80	—	—	0
4	100	(nach Neuanlegung)			—	78	—	—	+22
5	90	(„ „)			—	78	—	—	+12
6	—	—	76	—	—	76	—	—	0
7	102	—	—	—	—	86	—	—	+16
8	—	—	86	—	—	86	—	—	0
9	—	92	—	—	94	—	—	—	—2
10	—	—	96	—	96	—	—	—	0
11	—	90	—	—	92	—	—	—	—2
12	—	90	—	—	90	—	—	—	0
13	—	86	—	—	—	—	86	—	0
14	—	—	—	100	82	—	—	—	+18
15	—	—	—	100	78	—	—	—	+22

Der Gärtner'sche Ring lieferte also an Mittel- und Ringfinger richtige, am kleinen Finger zu hohe, am Zeigefinger bald zu hohe, bald richtige

Werthe, je nach der Anlegung. Dabei wurde der Ring stets in möglichst genau der gleichen Weise angelegt und passte gut. Aehnliche Differenzen, je nach der Anlegung, beobachtet man auch bei dem v. Basch'schen Instrument (vgl. S. 109), gleichfalls als Folge einer nicht völlig genügenden Compressionsfläche.

Die wichtigsten und interessantesten Versuche aber, die ich mit Hülfe der neuen Fingermanschette ausführte, waren vergleichende Druckmessungen am Arm der einen und an einem Finger der anderen Seite. Es ergab sich das zwar nicht unerwartete, aber doch sehr bemerkenswerthe Resultat, dass oft nur ein sehr geringer Unterschied bestand zwischen dem Druck in der Finger- und in der Armarterie, genauer in der Arteria axillaris und dem Arcus volaris manus, da ja der Druck in einer verschlossenen Arterie sich mit dem Druck in dem nächst höheren Gefäss ins Gleichgewicht setzt. Man vergleiche Tabelle V, wo dieser Unterschied im Mittel 7 mm Hg = 10 cm Wasser beträgt. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass, wie oben (S. 105) auseinandergesetzt wurde, bei der angewandten Methode der Blutdruckmessung durch Palpation des wiederkehrenden Radialpulses am Arm etwas zu niedere Druckwerthe erhalten werden.

Tabelle V.

Vergleichende Blutdruckmessungen am linken Oberarm und am rechten Mittelfinger. Versuchsperson H., sitzend; warmer Sommertag. Maximaler Pulsdruck in mm Hg.

Arm	92, 92, 94
Finger	82, 82, 86
Arm	90, 94, 88
Finger	88, 84, 86
Arm	94, 96, 90
Finger	90, 84

Diese Geringfügigkeit des Druckabfalls auf der Strecke vom Oberarm bis in die Hand ist nicht nur an und für sich interessant, sondern auch methodologisch von Wichtigkeit, da sie uns die Möglichkeit eröffnet, den Blutdruck in den grossen Körperarterien an den Fingern zu messen oder anderweitig erhaltene Druckmessungen dort zu verificiren.

Allerdings ist der Druck in den Arterien des Fingers keineswegs immer nahezu gleich dem Druck in der Arteria bracchialis, ja er ist für gewöhnlich bedeutend niedriger. Zunächst ist zu bemerken, dass man oft, wenn man eine Reihe von Messungen hintereinander ausführt, zuerst ganz geringe Werthe erhält, die rasch an-

steigen und dann constant werden.[1]) *Die Messung oder vielmehr die Compression als solche wirkt also blutdrucksteigernd* (vgl. S. 106).

Die Veranlassung für diese Blutdrucksteigerung ist offenbar der von den der Blutzufuhr beraubten Geweben auf die Gefässregulirung ausgeübte Reiz. Den Mechanismus dieser Blutdrucksteigerung haben wir uns wohl so zu denken, dass die zum betreffenden Gefäss hinführende grössere Arterie sich erweitert, während gleichzeitig die aus derselben abführenden Aeste sich verengern, bis der Druck an der betreffenden Stelle der Peripherie nahezu bis auf die Höhe des Druckes im Centrum anwächst. Dafür, dass etwa auch eine centrale Blutdrucksteigerung in Folge der Compression eines Fingers stattfände (vgl. oben), haben meine Versuche mir keinen Anhalt ergeben, möglich erscheint es immerhin.[2]) Jedenfalls muss man die Finger bei der Messung so lange unter Compression halten, bis die abgelesenen Werthe nicht mehr steigen. Da auch lebhafte Hautthätigkeit, besonders Schweisssecretion gefässerweiternd wirkt, so soll man die Messungen nur an ganz warmen Fingern vornehmen.

TABELLE VI.
(Fortsetzung des Versuchs von Tabelle IV.)

Versuch Nr.	Linke Hand				Rechte Hand				Differenz
	Zeigefinger	Mittelfinger	Ringfinger	kleiner Finger	Zeigefinger	Mittelfinger	Ringfinger	kleiner Finger	
16	—	86	—	—	—	—	86	—	0
17	—	88	—	—	—	—	86	—	+2
18	—	90	—	—	—	—	—	70	+20
19	—	88	—	—	—	—	—	74	+14
20	—	88	—	—	—	—	—	70	+18
21	—	—	88	—	—	—	—	68	+20

Aber selbst unter günstigen Bedingungen (längere Compression, warme Haut) findet diese Blutdrucksteigerung nicht in allen Fällen statt, wie der Versuch auf Tabelle VI beweist, wo der Druck im kleinen Finger dauernd niedriger blieb als der Druck in allen anderen Fingern. Auch bei vergleichenden Messungsreihen am Mittelfinger der einen und am Oberarm der anderen Seite habe ich an der gleichen Versuchsperson und bei gleicher Versuchsanordnung ge-

1) Gärtner hat für diese auch von ihm beobachtete Erscheinung die meines Erachtens gänzlich unzutreffende Erklärung, dass „die Capillaren der Haut so fest contrahirt seien, dass das mit geringer Kraft (?) einströmende Blut nicht im Stande ist, dieselben auszudehnen".

2) Vgl. Federn, Centralblatt für Physiologie. 1899. S. 558.

legentlich geringere, öfter grössere Differenzen (Mittel 20 cm Wasser) beobachtet als wie sie Tabelle V zeigt.

Wenn wir also aus den am Finger gemessenen Werthen auf den Blutdruck in den grossen Körperarterien schliessen, so ist die Genauigkeit dieser Methode leider eine geringe; da jedoch die erhaltenen Werthe wohl zu niedrig, aber niemals zu hoch sind, so erhält man wenigstens eine untere Grenze für den Werth des maximalen Blutdruckes. Ausgedehntere Versuche, als ich sie zu machen Gelegenheit hatte, sind nöthig, um über die Fehlergrenzen der Methode unter verschiedenen Bedingungen ein definitives Urtheil zu gewinnen.

c. Grösste Oscillationen als Kriterium. Methoden von Marey, Mosso, Hill und Barnard.

Marey's[1]) genialem Scharfblick verdanken wir noch eine weitere Methode der Blutdruckmessung. Als er, wie oben (S. 111) erzählt, Arm und Hand in einen wassergefüllten Cylinder eingeschlossen hatte, beobachtete er, dass das Quecksilber in dem an den Cylinder angeschlossenen Manometer bei jeder Pulswelle auf- und niederging, und dass ferner die Amplituden dieser Hin- und Herbewegung verschieden gross waren, je nach dem Druck, den er in dem Cylinder herstellte. Er registrirte diese Schwankungen bei verschiedenem Druck und erhielt, was wir oben als Treppencurve bezeichnet haben. Er nahm nun an, dass in dem Moment, wo die Amplitude der Oscillationen am grössten ist, der Druck im Cylinder gleich ist dem Blutdruck, weil in diesem Moment die Arterienwand frei flottirt und folglich Gleichgewicht besteht zwischen dem Druck im Cylinder und dem Druck in der Arterie (vgl. oben Abschnitt 4).

Mosso[2]) hat dann die Methode dadurch vereinfacht, dass er statt des Armes 4 Finger in wassergefüllte Cylinder eindichtete. Ich selbst habe in einem noch einfacheren Verfahren die oben beschriebene Armmanschette mit einem Ludwig'schen registrirenden Quecksilbermanometer verbunden und dabei Curven erhalten, von denen wir oben (Fig. 11) bereits ein Beispiel kennen gelernt haben.

---

1) J. Marey, Travaux du laboratoire T. II. 1876. p. 316. Die etwas hohen gefundenen Blutdruckwerthe (12—17 cm Hg = 160—230 cm Wasser) sind vielleicht als Blutdrucksteigerung durch längerdauernde Compression zu erklären.

2) A. Mosso, Sphygmomanomètre. Archives italiennes de biologie T. XXIII. 1895. Schon vorher waren derartige Messungen an einem Finger ausgeführt worden von Marey, a. a. O. T. IV, 1880, S. 253 und von Hoorweg, Ueber die Blutbewegung in den menschlichen Arterien. Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. XLVI. 1890, p. 184.

Auf dem gleichen Princip hatten schon vorher Hill und Barnard ihren oben (S. 80) erwähnten Apparat aufgebaut (Armmanschette, Pumpe, Metallkapselmanometer, an dem die grössten Oscillationen abgelesen werden). Da die Manschette des Apparates ebenso schmal ist, wie die von Riva-Rocci verwendete, so erhält man jedenfalls auch etwas zu hohe Werthe (vgl. oben S. 110).

Welchen Druck messen wir nun eigentlich mit diesem Kriterium der grössten Oscillationen? Den maximalen Pulsdruck oder den minimalen oder irgend einen mittleren? Diese Frage, über die bisher ganz irrige Anschauungen verbreitet waren[1]), werden wir leicht beantworten können, wenn wir uns an das erinnern, was oben (Abschnitt 4) über die Theorie der Treppencurve ausgeführt wurde. Wir sahen dort, dass ein Abschnitt AB (Fig. 7a) der wahren Pulsdruckcurve in allen denjenigen Stufen der Treppe, die seiner eigenen Höhenlage entsprechen (Stufen 2, 3 und 4), in maximaler Grösse dargestellt wird; bildet die ganze Pulsamplitude nur einen einzigen Abschnitt, so haben alle innerhalb der Höhe der Amplitude gelegenen Stufen maximale Grösse. Wir haben dann aber weiter gesehen (Fig. 7b), dass für eine genauere Betrachtung die maximalen Stufen unter einander doch nicht ganz gleich gross sind, dass vielmehr die mittlere Stufe (3) ein ganz klein wenig grösser ist als die obere und untere (2 und 4). Suchen wir also nach Marey die Stelle der grössten Oscillationen heraus, so erhalten wir die mittlere Stufe unserer Treppe und folglich als Messungsresultat einen mittleren Pulsdruck.

Ich sage einen und nicht den mittleren Pulsdruck, denn unter letzterem Ausdruck pflegen wir etwas ganz Bestimmtes, nämlich das arithmetische Mittel aller Pulsdruckwerthe zu verstehen[2]), und dieses wird sich im Allgemeinen von dem durch obige Messung erhaltenen Werth verschieden erweisen, falls nämlich letzterer Werth sich überhaupt mit einiger Exactheit feststellen lässt. Denn wie sowohl die theoretische Betrachtung als auch ein Blick auf die hier

---

1) Marey selbst war anscheinend der Meinung, dass sein Apparat den vollen Betrag der Pulsdruckschwankung wiedergebe („indique exactement la pression du sang et les variations qu'elle éprouve", S. 312); Mosso äussert sich, soweit ich sehen kann, nicht zu diesem Punkt; nach Tschlenoff (a. a. O.) giebt Mosso's Apparat den maximalen, nach Sahli (Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 2. Aufl. 1899. S. 140) den minimalen, nach Hill giebt dessen Apparat den mittleren Pulsdruck an.

2) Vgl. v. Kries, Ueber die Bestimmung des Mitteldruckes durch das Quecksilbermanometer. Archiv f. (Anatomie und) Physiologie. 1878. S. 419, ferner die S. 128 citirten Arbeiten von Schilina und Tschuewsky.

oder bei Mosso, Colombo u. A. mitgetheilten Curven lehrt, ist die Ueberhöhung der mittleren maximalen Stufe meist so gering, dass eine genaue Bestimmung unmöglich ist, ja manchmal fehlt dieselbe ganz oder es ist sogar eine obere oder untere Stufe zufällig etwas höher gezeichnet, wie das Fig. 11 deutlich zeigt. In den meisten Fällen wird es sich jedenfalls empfehlen, die gewonnenen Curven, statt zur Eruirung dieses zweifelhaften Mittelwerthes vielmehr zur Feststellung der maximalen und der minimalen Pulshöhe in der oben (Fig. 11) gezeigten Weise zu verwerthen. Allerdings sind die mit Mosso's Apparat an den Fingern gewonnenen Curven dazu weniger geeignet als die von Marey[1]) am Unterarm und von mir am Oberarm erhaltenen Curven, was jedenfalls auf Grund der oben (S. 98 f.) besprochenen Verhältnisse sich erklärt.

Da man mit dem Kriterium der grössten Oscillationen einen mittleren Blutdruck misst, muss man natürlich etwas niedrigere Werthe erhalten als mit den vorher besprochenen Kriterien, welche den maximalen Pulsdruck angeben. Dagegen ist es durchaus unrichtig, wenn einige Autoren[2]) diese Unterschiede im Messungsergebniss dadurch haben erklären wollen, dass die einen Methoden den Frontdruck, die anderen den Seitendruck des in den Arterien strömenden Blutes anzeigten. Es sei hier nur darauf hingewiesen, dass die supponirte erhebliche Differenz zwischen Front- und Seitendruck gar nicht existirt, da die Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien viel zu gering ist, als dass dasselbe eine nennenswerthe Stosswirkung ausüben könnte.[3]) Ueber den Versuch, aus dem Verschwinden der Oscillationen auf die Höhe des Blutdruckes schliessen zu wollen, ist bereits oben (S. 88 f.) das Nöthige gesagt worden.

---

1) Vgl. Marey's Abbildung a. a. O. T. II. S. 318.

2) Colombo, a. a. O. unter Berufung auf Luciani, dessen Werk mir nicht zugänglich war, Sahli, a. a. O., Riva-Rocci (nach Mittheilung von Hensen).

3) Nach den sorgfältigen Berechnungen von Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufes, 1893, S. 153 beträgt die Geschwindigkeit, mit welcher das Blut vom Herzen in die Aorta geworfen wird, beim Menschen etwa 50 cm pro Secunde. Diese Geschwindigkeit entspricht nach der bekannten Formel $h = \frac{v^2}{2g}$ (ebenda S. 307) einer Druckhöhe von $h = \frac{50^2}{2.980} = 1{,}3$ cm Wasser. Diese Berechnung filt für den Anfangstheil der Aorta; in den peripheren Arterien ist die Geschwindigkeit des Blutstromes bedeutend geringer, da der Gesammtquerschnitt des Gegässsystems nach der Peripherie hin zunimmt und da ausserdem das Abfliessen des Blutes sich auch auf die Diastole vertheilt. Nehmen wir an, die Geschwindigkeit sei auch nur auf die Hälfte, d. i. 25 cm pro Secunde, verringert, so würde die entsprechende Druckhöhe nurmehr 0,3 cm Wasser betragen!

d. Automatische Manometereinstellung durch das in ein blutleer gemachtes Glied eindringende Blut; Methode von Hürthle.

Eine vollkommene Sonderstellung nimmt Hürthle's[1]) geistreiche Methode der Blutdruckmessung ein. Beim Thierversuch lassen wir bekanntlich das Blut des Thieres von der eröffneten Arterie aus in das zum Manometer führende Rohr hineinschlagen und dadurch das Quecksilber im Manometer so weit in die Höhe treiben, dass das Druckgleichgewicht sich herstellt. Ganz ähnlich lässt Hürthle, nachdem er mit Hülfe einer elastischen Binde den Arm blutleer gemacht, die Armarterie abgeschnürt und den Unterarm in einen wassergefüllten Glascylinder eingedichtet hat, nach Lösung der abschnürenden Binde das Blut in den Arm und damit in den Cylinder und durch denselben in das Manometer hineinschlagen und dort den Druck auf die Höhe des Blutdruckes treiben. Diese Methode bedarf also keines Kriteriums in dem Sinne, wie die vorher besprochenen Verfahren; der Druck stellt sich von selbst im Apparat richtig ein, das subjective Gutbefinden des Experimentators ist ausgeschaltet.

Leider zeigt diese auf den ersten Blick so bestechende Methode bei näherer Bekanntschaft einige grosse Schattenseiten. Die Hauptschwierigkeit ist die richtige Eindichtung des Armes in den Cylinder. Wir haben oben (Abschnitt 4) bei Besprechung der Vorgänge in der Armmanschette gesehen, dass, wenn die Arterie sich ausdehnt und der Druck in der Manschette steigt, ein Theil der in der Manschette eingeschlossenen Weichtheile nach aussen gedrängt wird. Von dem Momente ab, wo die Verschiebung der Weichtheile und die entsprechende Ausdehnung der Arterie soweit gediehen ist, dass die Arterienwand anfängt sich zu spannen, wird ein Theil des Blutdruckes von der Gefässwandung getragen und der Druck in der Manschette und im Manometer beträgt nurmehr einen Theil des Druckes in der Arterie (S. 94 Anm.). Das Gleiche gilt nun bei dem Hürthle'schen Cylinder, nur dass hier nicht bloss die Weichtheile, sondern auch das den Cylinder füllende Wasser herausgedrängt werden kann, wodurch dann natürlich zu niedrige Werthe erhalten werden. Es gilt also den Arm möglichst fest in die Cylinderöffnung einzudichten; dabei aber passirt es leicht, dass das Lumen der zuführenden Arterien überhaupt verschlossen wird. Zwischen dieser Scylla und Charybdis hindurchzulaviren, ist mir wenigstens oft misslungen.

---

1) K. Hürthle, Ueber eine Methode zur Registrirung des arteriellen Blutdrucks beim Menschen. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1896.

Aber selbst wenn alles geglückt zu sein scheint, ist doch je nach den uncontrollirbaren kleinsten Differenzen bei der Eindichtung die Menge der verdrängten Weichtheile (vielleicht auch die Füllung der Lymphbahnen u. dgl.) so wechselnd, dass die gefundenen Werthe bald die maximale, bald die minimale, bald irgend eine mittlere Pulsdruckhöhe darstellen; oder anders ausgedrückt, die aufgeschriebene Curve entspricht bald einer höheren, bald einer niedrigeren Stufe unserer Treppencurve (Fig. 5), wie das der mit diesen Dingen Vertraute sofort aus dem wechselnden Aussehen der erhaltenen Pulsbilder erkennt. Eine Pulsdruckcurve mit einer Amplitüde von voller Höhe, wie sie Hürthle zu erhalten meinte, giebt mithin dieser Apparat ebensowenig wie irgend ein anderer.

Abgesehen davon stellt die — wenigstens wenn man streng nach Hürthle's Vorschrift verfährt — langdauernde und intensive Abschnürung des Armes nicht nur an die Geduld der Versuchsperson ziemlich hohe Anforderungen, sondern wirkt auch, wie wir oben gesehen haben, in erheblichem Maasse blutdrucksteigernd.

In der Absicht, die mit der Eindichtung verbundenen Schwierigkeiten zu verringern, habe ich einen Apparat construirt, bei welchem der Abschluss statt in der Mitte des Unterarms an dem viel weniger Weichtheile enthaltenden Handgelenk bewirkt wird. Aber obgleich die Eindichtung gut gelang, waren doch die erzielten Resultate so wenig befriedigend, dass ich davon Abstand nehme, den Apparat oder die mit demselben erhaltenen Curven hier zu erörtern. Es erscheint also diese interessante Methode einstweilen zu praktischer Verwendung nicht geeignet.

Ich bemerke noch, dass man natürlich auch bei Benutzung unserer gewöhnlichen Armmanschette nach der Hürthle'schen Methode der automatischen Manometereinstellung verfahren kann (doch ist die Eindichtung dann noch weit unvollkommener), ebenso wie man umgekehrt mit dem Hürthle'schen Cylinder Treppencurven schreiben kann.

11. Praktisch wichtige Schlussfolgerungen.

Wir stehen am Ende unserer Methodenschau, und es erübrigt jetzt noch, aus der Fülle des Gesehenen dasjenige kurz zusammenzustellen, was von praktischer Bedeutung ist.

a. Leistungen der Blutdruckmessung.

I. Vermittels der Beobachtung des Hindurchschlagens des Pulses durch eine comprimirende Manschette ist es möglich, den maxi-

malen Pulsdruck in den grossen Arterien des Menschen zu messen und zwar zu messen

mit vollkommener Zuverlässigkeit,
mit einer für die meisten klinischen und physiologischen Zwecke durchaus genügenden Genauigkeit,
mit grosser Schnelligkeit.

II. Vermittels der Methode der Treppencurve ist es möglich, ein Pulsbild (Pulsdruckcurve) in richtiger Höhe aller Theile zu construiren, und damit natürlich auch den maximalen, minimalen und mittleren Pulsdruck zu messen. Auch diese Messung ist mit gleicher Zuverlässigkeit und ungefähr gleicher Genauigkeit und, falls man sich auf die Feststellung des maximalen und minimalen Pulsdruckes beschränkt, fast ebenso schnell, sonst allerdings etwas umständlicher und schwieriger auszuführen als die vorige Messung.

III. Es ist möglich, Blutdruckschwankungen von nicht allzu grossem Umfang correct graphisch zu registriren (vgl. S. 99).

IV. Es ist bisher nicht möglich, die Pulscurve des Menschen derart zu registriren, dass, wie beim Thierversuch mit eröffneter Arterie, das Manometer

1. sich in zuverlässiger Weise automatisch auf die richtige Höhe einstellt,
2. Blutdruckschwankungen jeden Umfangs correct registrirt,
3. Pulsberg und Pulsthal in den richtigen Proportionen verzeichnet.

b. Methoden der Blutdruckmessung.

Ad I. Einfache Messung des maximalen Pulsdruckes wird am schnellsten und genauesten mittels einer breiten Armmanschette unter Controllirung des Pulses an der Radialis oder Cubitalis ausgeführt. Eine mehr oder weniger genaue Schätzung des maximalen Pulsdruckes wird ermöglicht durch die Beobachtung des Wiederrothwerdens des anämisch gemachten Fingers nach Anlegung einer Fingermanschette um das Basalglied. Keine dieser Methoden ist zuverlässig unter allen Verhältnissen: die Armmanschette liefert etwas zu hohe Werthe, wenn sie im Verhältniss zur Dicke der Weichtheile zu kurz ist, was allerdings bei Verwendung einer Manschette von 12—15 cm Breite nur ganz ausnahmsweise der Fall sein dürfte; bei der Fingermanschette ist dieser Fehler wohl nicht zu befürchten, dagegen liefert dieselbe viel

zu niedrige Werthe[1]), wenn das Druckgleichgewicht zwischen Peripherie und Centrum des betreffenden Circulationsabschnittes sich nicht herstellt oder noch nicht hergestellt hat. Die Fehler der beiden Methoden liegen also in entgegengesetzter Richtung. Es empfiehlt sich, in zweifelhaften Fällen gleichzeitige Controllmessungen vorzunehmen, entweder an beiden Armen mit verschieden breiten Manschetten oder am Arm der einen und einem Finger der anderen Seite; übereinstimmende Resultate beweisen die Richtigkeit der Messung. Alle Messungen sind, besonders wenn man den Apparat mit Luft füllt, sorgfältig auf das gleiche Niveau zu reduciren.

Ad II. Die Pulsdruckcurve ermitteln wir aus der Treppencurve nach dem Kriterium der maximalen Abschnitte und Stufen. Zur Herstellung der Treppencurve benutzen wir die gleiche Armmanschette, füllen jedoch den ganzen Apparat mit Wasser und verwenden einen mit geringer Flüssigkeitsverschiebung arbeitenden Tonographen und weite, möglichst starrwandige Schläuche.[2]) Soll nur der maximale und minimale Pulsdruck ermittelt werden, so können wir auch das Quecksilbermanometer oder ein Metallkapselmanometer gebrauchen, dessen Schwankungen wir einfach ablesen oder besser graphisch registriren. Auch kann der Apparat in diesem Fall mit Luft gefüllt werden. Die Zulänglichkeit der Manschette ist in der Ad I besprochenen Weise zu prüfen.

12. Nullpunkt und Maasseinheit für die Blutdruckmessung.

Alle in dieser Arbeit sich findenden Angaben über die Höhe des Blutdruckes sind reducirt auf das Niveau des Angulus Ludovici (Sternalwinkel), welchen ich als Nullpunkt anzunehmen vorschlage, statt der etwas vagen und nicht immer so schnell festzustellenden „Herzhöhe“.

Alle Angaben geben, falls nicht ausdrücklich etwas anderes bemerkt ist, die Druckhöhe in cm Wasser, was ich der Angabe in mm Quecksilber vorzuziehen finde, weil wir dann sofort den entsprechenden Druck in allen Theilen des Körpers erhalten durch einfache Addition, bezw. Subtraction der Verticaldifferenz in Centimetern; z. B.:

---

1) Die betreffenden Werthe sind ja allerdings an sich richtig; aber den zufällig in einem Finger herrschenden Druck zu kennen, dürfte bei der grossen Unbeständigkeit desselben nur in seltenen Fällen von Interesse sein.

2) Auch der von mir benutzte Tonograph war so eingerichtet, dass alle Wege mindestens 9 mm Durchmesser hatten.

gemessen: Druck in der Mitte des Unterarms 110 cm Wasser,
berechnet: Druck am Angulus Ludovici (d. i. 10 cm höher) 100 cm,
„ „ an der Schädelbasis (d. i. 20 cm darüber) 80 cm,
„ „ in der Niere (d. i. 20 cm darunter) 120 cm.

Um die Umrechnung der am Quecksilbermanometer abgelesenen Werthe zu vermeiden, könnte man eine Scala benützen, welche direct cm Wasser abzulesen gestattet (Entfernung der Theilstriche $\frac{1}{13,6}$ cm = 0,735 mm). Natürlich gilt die Annahme, dass der Druck in den grossen Körperarterien sich nur um die hydrostatische Höhendifferenz unterscheide, bloss annähernd; ein gewisser Druckabfall vom Herz zur Peripherie des Circulationssystems muss ja stets vorhanden sein; aber derselbe ist, wie wir oben (S. 84f.) gesehen haben, in den grossen Arterien, wenigstens in der Ruhe, gering.

13. Beobachtungen über einige den Blutdruck beeinflussende Momente.

Die Zahl meiner Messungen und vor Allem die Zahl der von mir gemessenen Personen ist viel zu gering, als dass ich hier Normalzahlen mittheilen könnte. Dagegen will ich im Folgenden einige Messungen und Beobachtungen vorbringen, welche zeigen, wie vielerlei Umstände den Blutdruck des Menschen beeinflussen. Der Blutdruck ist ein höchst empfindlicher Indicator für alle möglichen im Körper sich abspielenden Vorgänge, und eine Fülle interessanter Probleme harrt hier noch der Bearbeitung. Andererseits müssen eine Menge von Verhältnissen von dem Experimentator berücksichtigt werden, wenn er wirklich vergleichbare Blutdruckwerthe erhalten will.

Die Höhe des Blutdruckes wechselt unaufhörlich; von Minute zu Minute findet man bei fortlaufenden Messungen kleine Schwankungen (vgl. Tabelle IV und V), von Stunde zu Stunde Variationen innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Colombo hat über letztere Variationen mit dem Mosso'schen Apparat Versuche angestellt und gefunden, dass der Blutdruck vor der Hauptmahlzeit am höchsten, einige Stunden nach derselben, d. i. auf der Höhe der Verdauung, am niedrigsten zu sein pflegt. Auch ich habe in einem Falle ein ganz ähnliches Resultat erhalten (Tabelle VII), ebenso Weiss.[1])

---

1) H. Weiss, Blutdruckmessungen mit Gärtner's Tonometer. Münch. medicin. Wochenschrift. 1900. Nr. 3.

Tabelle VII.

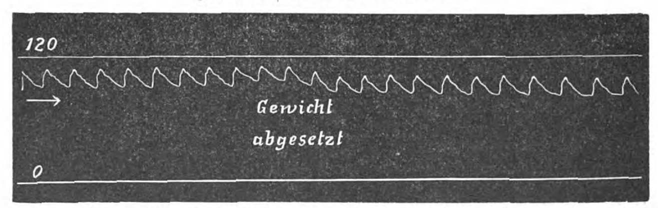
Versuchsperson H., sitzend. Manschette um den Oberarm. Maximaler Blutdruck in cm Wasser.

10 Uhr Vormittags	117, 129, 110, 117	Mittel 118
12½ Uhr (sofort nach dem Mittagessen)	120, 107, 107, 116	Mittel 112
4 Uhr Nachmittags	84, 84, 83	Mittel 84

Andere haben umgekehrt eine Erhöhung des Blutdruckes durch Nahrungsaufnahme zu constatiren geglaubt. Offenbar bedürfen die hier in Betracht kommenden physiologischen Verhältnisse noch eines gründlichen Studiums. Einstweilen wird es sich empfehlen, in jedem Fall, wo man die mittlere Höhe des Blutdruckes genau kennen zu lernen wünscht, eine grössere Anzahl von Messungen vorzunehmen.[1])

Dass ausser dem Verdauungsgeschäft auch jede andere körperliche Leistung die Höhe des Blutdruckes beeinflusst, ist zu erwarten.

Fig. 19. Beeinflussung des Blutdruckes durch Absetzen eines hochgehaltenen Gewichtes.



Versuchsperson H., liegend. Manschette um den ruhenden Oberarm.

Ich liess eine liegende Versuchsperson ein 5 kg-Gewicht mit einer Hand frei über der Brust halten. Es trat eine ganz allmähliche Steigerung des Blutdruckes ein, welche nach 1½ Minuten 14 cm betrug; sofort nach dem Absetzen sank der Blutdruck um 7 cm, war aber dann noch nach 1 Minute auf derselben Höhe, d. h. 7 cm höher als vor der Hebung des Gewichtes. Die Curve Fig. 19 zeigt die Druckschwankung im Moment, wo das Gewicht abgesetzt wird.

Im Uebrigen vergleiche man über die Frage, ob intensive Körper-

1) Vgl. hierüber sowohl wie über die Beeinflussung des Blutdruckes durch Arbeit, Erregung, Lagewechsel, Krankheit Hensen und die von diesem, sowie von Gumprecht, Colombo citirte Litteratur, ferner Hill a. a. O., Jellinek, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXXIX, Schüle, Berlin. klin. Wochenschr. 1900. S. 726. Ueber die bedeutenden Druckschwankungen, welche als Folge einer Operation oder einer Narkose beim Menschen auftreten, vgl. Kapsamer, Blutdruckmessungen mit dem Gärtner'schen Tonometer. Berliner klin. Wochenschrift. 1900. Nr. 1.

arbeit den Blutdruck erhöht oder vermindert, die Ausführungen von Tschlenoff[1]). Wie leicht psychische Arbeit den Blutdruck zu steigern vermag, zeigen die Curven Fig. 12 und 13. Bei mir selbst beobachtete ich einmal mit Hülfe der Fingermanschette eine Blutdrucksteigerung von 14 cm Wasser in dem Moment, wo Jemand ins Zimmer trat, dem ich etwas auseinanderzusetzen beabsichtigte.

Von Einfluss auf den Blutdruck ist ferner die Art der Körperhaltung. Der maximale Blutdruck im Liegen und Sitzen (bezogen auf den Angulus Ludovici) scheint annähernd gleich hoch zu sein; im Stehen dagegen ist er erheblich niedriger (Tabelle VIII; vgl. auch Hensen, a. a. O., S. 466).

Tabelle VIII.

Einfluss der Körperhaltung auf den Blutdruck. Versuchsperson H., vor dem Mittagessen. — Versuchsperson W., 32 Jahre, 160 cm, 60 kg; beginnende Syringomyelie; vor dem Mittagessen. Oberarmmanschette. Maximaler Druck in cm Wasser.

Haltung	H	W
stehend	116	132
sitzend	123	148
liegend	125	145
liegend ohne Kopfkissen .	110	—

Tabelle IX.

Maximaler Blutdruck in verschiedenen Organen bei wechselnder Haltung. Aus Tabelle VIII gemäss den Bemerkungen auf S. 122 f. berechnet.

Haltung	Angulus Ludovici	Gehirnbasis	Niere	Knie
stehend	116	96	136	196
sitzend	123	103	153	168
liegend	125	115	135	135
liegend ohne Kopfkissen .	110	115	120	120

Aus Tabelle IX ergiebt sich die interessante Thatsache, dass die Druckschwankungen im Gehirn weit geringer sind (19 cm) als in

1) Tschlenoff, a. a. O. Derselbe sucht die widersprechenden Resultate der Messungen am Menschen und am Thier durch die Hypothese zu erklären, dass bei Arbeit der maximale Blutdruck steigt, der mittlere aber gleichzeitig abnimmt und dass man bisher beim Menschen gewöhnlich bloss den maximalen, beim Thier bloss den mittleren Blutdruck gemessen hat. Mittels der Methode der Treppencurve dürfte diese und einige ähnliche Fragen wohl zu entscheiden sein.

der Niere oder im Knie (33 bez. 76 cm). Besonders interessant ist die Aenderung des Blutdruckes, welche eintritt, wenn man der liegenden Versuchsperson das Kopfkissen wegnimmt und den Kopf ganz horizontal legt. Man sollte erwarten, der Druck im Gehirn würde dadurch erhöht werden; dies ist aber nicht der Fall, derselbe bleibt unverändert, dagegen sinkt der Druck im ganzen übrigen Körper. Es scheint danach, dass das Gehirn einen höheren Blutdruck als denjenigen, welcher in demselben beim Liegen mit unterstütztem Kopf besteht, nicht duldet (vergl. Tabelle IX). Damit stimmt die von mir mehrfach gemachte Beobachtung, dass ein Hochhalten der Hand nicht im Liegen, dagegen wohl im Sitzen eine Blutdrucksteigerung von einigen Centimetern Wasserdruck bewirkt (an dem ruhenden Arm gemessen). Jedenfalls spielt das Gehirn eine wichtige Rolle bei der Regulirung des Blutdruckes.

Technische Mittheilungen zur Blutdruckmessung.

14. Ueber die Pumpe.

Ich habe das Wesentliche über die von mir meist benützte und zweckmässig befundene Versuchsanordnung oben mitgetheilt (Abschnitt 1 und 11); ich will eine Schilderung der constructiven Einzelheiten deswegen hier nicht geben, weil ich hoffe, dass es mir in einiger Zeit möglich sein wird, einen Apparat zusammenzustellen, welcher im Einzelnen bequemer und handlicher ausgestaltet ist, als das von mir zunächst benützte etwas schwerfällige Versuchsmodell. Nur bezüglich der Pumpe möchte ich noch Folgendes bemerken.

Eine Pumpe mit directem Hub oder einfacher Hebelübertragung, wie sie Fig. 1 zeigt, hat vor jedem anderen Apparat zur Druckerzeugung den grossen Vortheil voraus, dass man jeden gewünschten Druck mit einer einzigen Armbewegung schnell und doch genau herstellen kann.

An der Pumpe ist eine (auf der Zeichnung Fig. 1 nicht wiedergegebene) Feststellvorrichtung angebracht, welche den Hebel in jeder einmal eingenommenen Lage fixirt, so lange als nicht die Arretirung ausgeschaltet wird. Letzteres geschieht dadurch, dass man mit den Fingerspitzen der rechten Hand auf einen am Handgriff des grossen Hebels angebrachten kleinen Nebenhebel drückt.

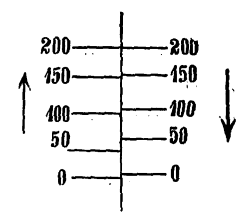
Ein zweiter Nebenhebel, der mit dem Daumen der rechten Hand regirt wird, bewirkt bei halbem Niederdrücken das Anlassen des Kymographions, bei völligem Niederdrücken die Aufzeichnung einer

Marke an der Curve oder das Abheben des Abscissenhebels, so dass man den Moment, wo der Puls verschwindet oder wieder erscheint, notiren kann. Auf diese Weise kann man die Versuche ohne Hülfe eines Assistenten ausführen und behält doch die eine Hand zum Fühlen des Pulses frei.

15. Ueber den Tonographen: schmale Säulchenbasis ermöglicht constante Einstellung des Federtonographen.

Endlich möchte ich noch über eine kleine Neuerung von principieller constructiver Bedeutung berichten, die ich an dem zur graphischen Registrirung des Druckes benützten Tonographen angebracht habe.

Fig. 20: Calibrirung des Hürthle'schen Federtonographen. Nach Schilina (Fig. 3), etwas modificirt. Druck in mm Hg.



Diese Apparate haben in der kurzen Zeit ihres Bestehens bereits mannigfache Wandlungen durchgemacht, ein Zeichen, wie schwer es ist, ein allen Anforderungen entsprechendes Instrument herzustellen. Auf das Poiseuille'sche Quecksilbermanometer folgte der Marey'sche Tambour, welchen Fick dann in kleinsten Dimensionen ausführte, so dass es nur geringster Flüssigkeitsmengen zur Einstellung bedarf, was gerade auch bei Blutdruckmessungen am Menschen von Wichtigkeit ist (vgl. Seite 99). Auch lehrte Fick[1]) den grössten Theil des auf die Gummimembran ausgeübten Druckes mittels einer stählernen Feder abzufangen, wodurch die Ausschläge noch kleiner und gleichmässiger wurden. Hürthle hat diese Instrumente noch im Einzelnen verbessert und denselben eine handliche Form gegeben, die sich grosser Beliebtheit erfreut.

Aber allen diesen aus dem Marey'schen Tambour abgeleiteten Instrumenten haftet, soweit ich sehen kann, ein Fehler an, nämlich die Inconstanz der Einstellung, d. h. wenn der Druck auf

---

1) A. Fick, Medicin. Physik. 3. Aufl. 1885. S. 155.

das alte Niveau zurückgeht, so kehrt der Schreibhebel nicht gleichfalls vollkommen zurück, sondern bleibt etwas höher oder tiefer stehen, je nachdem ob er unmittelbar vorher hoch oder tief eingestellt gewesen ist (vgl. Fig. 20). Im Laufe einiger Secunden nähert er sich dann noch etwas der ursprünglichen Lage, ohne dieselbe jedoch zu erreichen.

Dies Phänomen ist den Physikern als elastische Nachwirkung wohlbekannt; es ist eine Art unvollkommener Elasticität und wird in besonders hohem Maasse beim Kautschuk und vor allem beim Condomgummi (aus welchen Stoffen die Membranen dieser Instrumente gefertigt sind) beobachtet. Ich vermuthe, dass Fick sein Federmanometer zum Theil in der Absicht construirt hat, diesen Uebelstand zu verringern; denn eine gute stählerne Feder zeigt keine für unsere Zwecke in Betracht kommende elastische Nachwirkung.

Doch ist auch hier das Uebel keineswegs beseitigt; wenigstens zeigte das Hürthle'sche Federmanometer [1]), welches ich zunächst bei meinen Versuchen benützte, die besagte Untugend in hohem Maasse. Nachdem ich mich vergebens geplagt hatte, dieselbe ihm abzugewöhnen, war es mir eine gewisse Genugthuung zu lesen, dass auch Schilina [2]) im physiologischen Institut zu Bern mit dem Instrument ganz die gleichen Erfahrungen wie ich machte, ebenso wie später Tschuewsky [3]) im Breslauer physiologischen Institut.

1) K. Hürthle, Archiv f. die ges. Physiologie Bd. XLVII. S. 5.

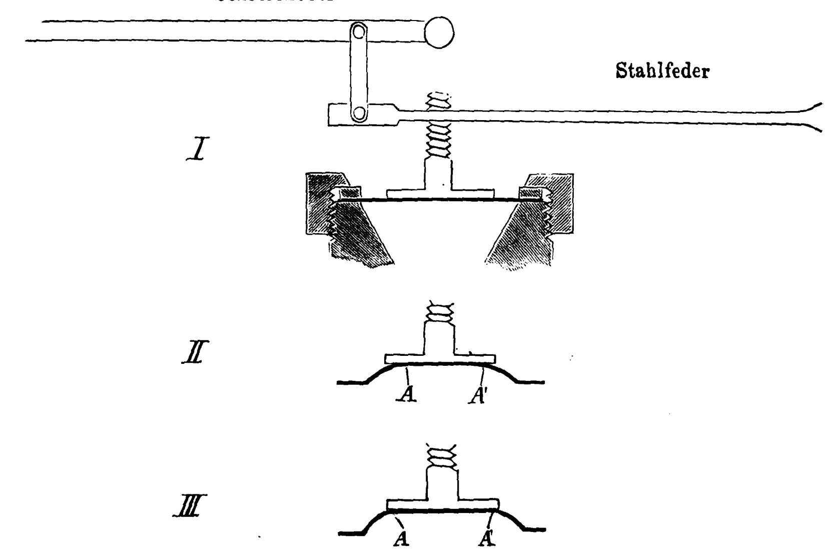
2) Ludmilla Schilina, Vergleich von Ludwig's Kymographen mit Hürthle's Tonographen, Berner Dissertation 1899 und Zeitschrift f. Biologie Bd. XXXVIII. — Mit den von der Autorin herausgefundenen Gründen für das Uebel kann ich mich allerdings nicht einverstanden erklären. Sie meint nämlich (S. 29), dass die Reibung der Flüssigkeit die Ursache der unvollkommenen Rückkehr des Instrumentes in die Nullstellung sei. Das ist aber unmöglich, denn die Reibung in einem 3 mm weiten Rohr ist so minimal, dass zwischen zwei durch ein kurzes derartiges Rohr verbundenen Gefässen der Druck sich sofort ausgleicht; dass eine Druckdifferenz von über 10 mm Hg bestehen bleibt, ist jedenfalls ausgeschlossen. Schilina gründet nun ihre Ansicht darauf, dass der Einstellungsrückstand zunimmt, wenn sie den Apparat statt mit Wasser mit dem einen höheren Reibungscoëfficienten besitzenden Glycerin füllt. Diese Beobachtung erklärt sich einfach dadurch, dass das Glycerin die Gummimembran quellen lässt und so die elastische Nachwirkung derselben verändert. Hätte sie den Apparat einfach mit Luft gefüllt, wo doch füglich von Reibung nicht mehr die Rede sein kann, so hätte sie beobachten können, dass auch in diesem Fall der Einstellungsrückstand bestehen bleibt.

3) J. A. Tschuewsky, Vergleichende Bestimmung der Angaben des Quecksilber- und des Federmanometers in Bezug auf den mittleren Blutdruck, Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. LXXII. 1898. — T. erhält bessere Einstellungen des Tonographen bei „dynamischer" Aichung, d. h. wenn er das Instrument zuvor um

Bei Untersuchungen, wo es mehr auf die Form als auf die absolute Höhe der Pulscurve ankommt, hat dieser Uebelstand ja weniger zu sagen; für mich war er recht störend, und so bemühte ich mich, ihm abzuhelfen.

Dies gelang mir auf folgendem einfachen Wege. Ich spannte die Gummimembran recht lose auf und gab dem in der Mitte derselben aufsitzenden Säulchen, welches den Druck auf die Stahlfeder überträgt, möglichst kleine Grundfläche — gerade im Gegensatz zu den sehr breitbasigen Knöpfen von Fick und Hürthle. Infolge-

Fig. 21: Einstellung des Hürthle'schen Federtonographen (schematisch).



I in Ruhestellung.
II bei mittlerem Druck nach vorhergegangenem niedrigen Druck.
III bei mittlerem Druck nach vorhergegangenem hohen Druck.

dessen wölbt sich bei Druck die Gummimembran wallartig rings um das Säulchen herum empor (Fig. 22 II u. III).

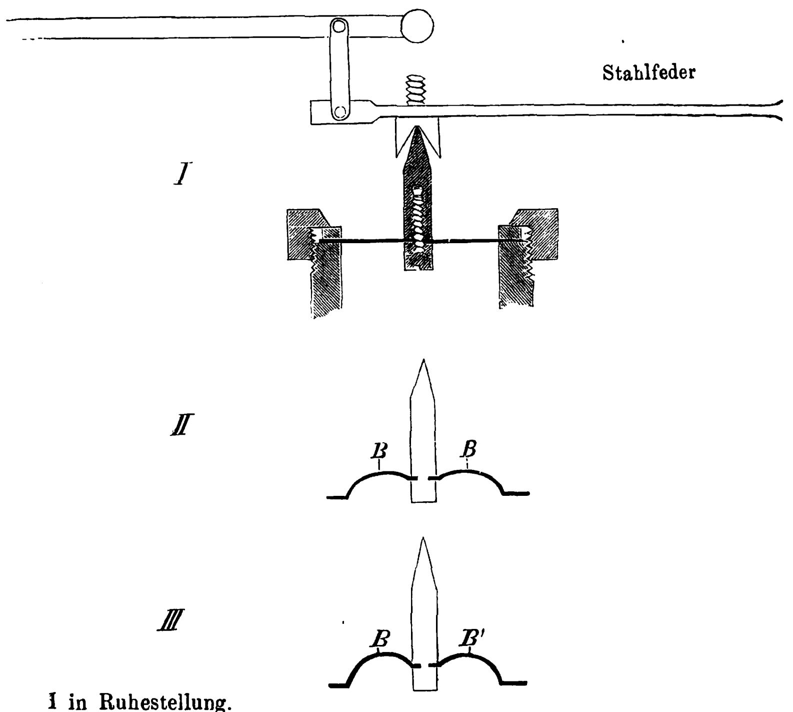
Zu dieser Construction führte mich folgende Ueberlegung: Fig. 21

die neue Gleichgewichtslage herum oscilliren lässt. Auf Grund der Theorie der elastischen Nachwirkung ist es begreiflich, dass hierdurch die Einstellung constanter wird — beim Aichen; beim Schreiben der Blutdruckcurve wird sie gleich fehlerhaft sein nach wie vor.

Die Ursache der schlechten Einstellung ist nach Tschuewsky die elastische Nachwirkung in der stählernen Feder. Dies ist nach meiner Ansicht gleichfalls nicht richtig, wie folgender Versuch lehrt: Man entfernt den Flüssigkeitstambour ganz und biegt die Feder mit dem Finger nach oben oder unten: sie kehrt losgelassen fast vollkommen in die Nullstellung zurück.

zeigt die Stellung der Gummimembran beim Hürthle'schen Tonographen in schematischem Querschnitt und zwar I in Ruhestellung, II bei mittlerem Druck nach vorhergegangenem niedrigen, III nach vorhergegangenem hohen Druck. Wir bezeichnen mit A und A¹ diejenigen Punkte des Querschnittes, wo die Gummimembran sich von der Unterfläche des Säulchens abhebt. Der auf die Unterfläche aus-

Fig. 22: Einstellung des neuen Federtonographen (schematisch).



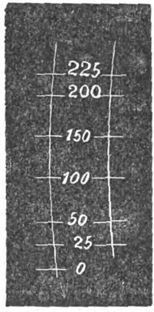
I in Ruhestellung.
II bei mittlerem Druck nach vorhergegangenem niedrigen Druck.
III bei mittlerem Druck nach vorhergegangenem hohen Druck.

geübte Druck ist dann $P = \pi\left(\frac{AA'}{2}\right)^2 p$, wenn p den Druck der Flüssigkeit im Tonographen pro Flächeneinheit bezeichnet. Der Rest des gegen die Gummimembran ausgeübten Druckes wird von dieser auf den Umfassungsring übertragen (vgl. unten). Ist nun eine erhebliche Dehnung des Gummis vorausgegangen, so wird der Gummi etwas schlaffer und weiter sein (Fall III), als wenn er vorher nicht gedehnt gewesen ist (Fall II); er wird also in Fall III sich auf einer weiteren Strecke an der Unterfläche des Säulchens anlegen,

die Strecke AA′ wird länger und folglich der auf das Säulchen übertragene Druck P grösser sein; der Schreibhebel wird sich höher einstellen, als er das vorher bei gleichem Druck in Fall II gethan hatte.

Betrachten wir nun die entsprechenden Vorgänge bei dem neuen Tonographen (Fig. 22). Der gedehnte Gummi in Fall III bildet einen weiteren (schlafferen) Bogen als der straffere Gummi in Fall II. Wird aber dadurch ein grösserer Druck auf das Säulchen übertragen? Mit nichten. Der auf das Säulchen übertragene Druck ist stets $P = \pi \left(\frac{BB'}{2}\right)^2 p$, wenn wir mit B und B′ die höchsten Punkte (Scheitelpunkte) der vom Querschnitt der Membran gebildeten Curve

Fig. 23: Calibrirung des neuen Federtonographen.



Die links von dem Bogen befindlichen Marken sind aufsteigend, die rechts absteigend verzeichnet. Druckhöhe in cm Wasser.

bezeichnen. (Dass dem so ist, ergiebt folgende Ueberlegung: Das im Punkte B und B′ befindliche kleinste Stückchen des Membranquerschnitts hat genau horizontale Richtung, der in demselben wirksame Zug ist also gleichfalls genau horizontal gerichtet, es wird also keine vertical wirkende Kraft an dieser Stelle von der einen Seite auf die andere übertragen. Folglich wird sämmtlicher innerhalb der Punkte BB′ wirksame Druck auf das Säulchen, aller ausserhalb derselben wirkende Druck auf die Kapselumfassung übertragen.)

Nun aber — und das ist die Hauptsache — verschieben sich die Punkte B und B′, wenn die Gummimembran sich dehnt, wohl in verticaler nicht aber in horizontaler Richtung oder doch nur so wenig, dass es für unsere Zwecke nichts ausmacht. Folglich bleibt die Länge der Strecke BB′ und damit der auf das Säulchen übertragene Druck constant, ob der Gummi straff (Fall II) oder schlaff (Fall III) gespannt ist.

Den exacten mathematischen Beweis für die fast ausschliesslich

verticale Verschiebung der Punkte B und B′ will ich nicht versuchen, da er, wie ich mich überzeugt habe, sehr umständlich sein würde. Ein für uns vollkommen ausreichender Beweis liegt in den mit dem Apparat erhaltenen Calibrirungscurven, von denen die Fig. 23 zwei Beispiele wiedergiebt. Dort sind stets die links von dem von oben nach unten gehenden Bogen befindlichen kleinen horizontalen Marken bei zunehmendem, die rechts befindlichen bei abnehmendem Druck gezeichnet.

Die Werthe bei auf- und absteigendem Druck stimmen so genau überein, als es irgend für unsere Zwecke erforderlich ist. Nur an einer Stelle (Druckhöhe 50) findet sich eine eben wahrnehmbare Differenz; dieselbe (im Holzschnitt etwas zu gross gerathen) entspricht einem Druckunterschied von etwa 0,3 cm Wasser.

Es ist also möglich, mit einen Federtonographen constante Einstellungen zu erhalten; man muss nur den Raum zwischen dem Umfassungsring der Tonographenkapsel und der Basis des Säulchens genügend breit, bez. letztere genügend schmal bemessen.[1]) Allerdings bedarf ein solcher Tonograph einer etwas grösseren Flüssigkeitsmenge zur Einstellung.

Einige weniger wichtige Aenderungen, die ich an dem von mir benützten Hürthle'schen Instrument angebracht habe, will ich nicht beschreiben, da ich hoffe, einmal Gelegenheit zu haben, ein solches Instrument ganz nach meinen Ideen zu bauen.

Die Maasse des einen ausgeführten Modells sind folgende: innerer Durchmesser der Kapsel 10 mm, Durchmesser des Säulchens 2 mm, Dicke der Kautschukmembran 0,3 mm, Flüssigkeitsvolumen, das zur Einstellung bei einer Druckzunahme von Null auf 100 cm Wasser erforderlich ist: 105 cbmm.

---

1) Nämlich genügend breit im Verhältniss zur Höhe der Excursionen. Auch die Membran des Hürthle'schen Tonographen wird sich, so lange als sich die Säulchenbasis nahezu in gleicher Höhe mit dem auf die Membran aufgelegten Ring befindet (also nur wenig von der Stellung in Fig. 21, I entfernt), bei Druck wallartig vorwölben und damit constante Einstellung ermöglichen. Auch kann man es so einrichten, dass sich die Säulchenbasis statt bei dem Druck Null bei irgend einem beliebigen Druck in gleicher Höhe mit dem Ring befindet; beim Druck Null liegt sie dann natürlich tiefer als dieser. Daher die anfänglich überraschende Thatsache, dass der Hürthle'sche Tonograph in gewissen Höhenlagen oft ganz gute Einstellungen giebt. Man wird bei jedem Federtonographen diesen Bezirk der günstigsten Einstellung möglichst für das Schreiben der Curve ausnützen und zu diesem Zweck die Höhenlage der Säulchenbasis so reguliren, dass dieselbe beim Druck Null um den Betrag der mittleren Curvenhöhe tiefer liegt als der Ring.

Nachtrag zu Seite 97.

Figur 9: Pulsfrequenz 70.

Figur 10: Pulsfrequenz 80.

VII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe. Nr. 12.

Ueber Glykuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe.

Von

Dr. **Otto Neubauer,**
früherem Assistenten des Institutes.

Während die Frage nach der Abhängigkeit der physiologischen Wirkung organischer Verbindungen von ihrer chemischen Constitution in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Bearbeiter gefunden hat, liegen eingehendere Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und Schicksal der organischen Substanzen im Thierkörper nur in verhältnissmässig geringer Zahl vor. Was über diesen Zusammenhang bekannt ist, beschränkt sich im Wesentlichen auf eine allerdings sehr grosse Zahl von gelegentlichen Einzelbeobachtungen.

Was speciell die Hauptgruppen der Verbindungen mit offener Kohlenstoffkette, also der Substanzen der Fettreihe betrifft, die Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ketone, Aldehyde und Säuren, so ist bisher keine derselben in systematischer Weise auf ihr Verhalten im Thierkörper geprüft worden; nur die Schicksale der Anfangsglieder dieser Reihen sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Eine Ausnahme bilden die tertiären Alkohole, von welchen Thierfelder und Mering[1]) gezeigt haben, dass sie im Organismus des Kaninchens, nicht aber in dem des Hundes und dem des Menschen mit Glykuronsäure gepaart werden. Bei den secundären und primären Alkoholen konnten diese Autoren eine solche Paarung nicht nachweisen; die allgemeine Annahme geht derzeit wohl dahin, dass alle diese Substanzen, soweit sie nicht zum Theile unverändert wieder ausgeschieden werden, im Organismus wie der Aethyl-

1) Thierfelder u. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. IX. (1885). S. 511.

alkohol zu Kohlensäure und Wasser verbrennen. Die Aldehyde sind nur bezüglich ihrer beiden niedersten Glieder untersucht worden.[1]) Von den Ketonen hat L. Schwarz[2]) festgestellt, dass sie den Körper theilweise unzersetzt wieder verlassen, und zwar erwies sich der unverändert wieder ausgeschiedene Antheil als um so kleiner, je weniger Methylgruppen das Keton enthielt. Auch hier lag die Annahme nahe, dass der nicht wiedergefundene Theil des Ketons im Körper oxydirt worden war.

Besser bekannt sind die Schicksale der einbasischen Fettsäuren; sowohl bei den niederen Gliedern dieser Reihe (mit Ausnahme der Ameisensäure), als auch bei den hohen Gliedern mit 16—20 Kohlenstoffatomen kann an der vollständigen Verbrennung im Thierkörper nicht gezweifelt werden. Das Verhalten der zwei- und dreibasischen Fettsäuren, der Oxysäuren, Aldehydsäuren und Ketonsäuren ist dagegen nur bezüglich einzelner Glieder dieser Reihen bekannt.

Eine Laboratoriumsbeobachtung, welche zeigte, dass Verfütterung von Gährungsamylalkohol, also einem Gemenge zweier primärer Alkohole, im Gegensatze zu den Anschauungen von Thierfelder und Mering (l. c.) zum Auftreten gepaarter Glykuronsäure im Harne führt, gab Veranlassung, die Substanzen der Fettreihe in systematischer Weise auf ihre Fähigkeit zu untersuchen, sich im Organismus mit Glykuronsäure zu paaren. Während für eine sehr grosse Anzahl von cyclischen, speciell von aromatischen Verbindungen diese Synthese sichergestellt ist, ist in der Fettreihe bisher nur eine geringe Anzahl solcher Substanzen bekannt, und zwar gehören dieselben zwei Gruppen an:

1. Die tertiären Alkohole (tertiärer Butylalkohol, tertiärer Amylalkohol, Pinakon)[3]);

2. Chlorsubstituirte Alkohole (Trichloräthylalkohol, Trichlorbutylalkohol)[4]), Aldehyde (Chloralhydrat, Butylchloralhydrat)[5]) und Ketone (Dichloraceton)[6]).

---

1) Blum, Münch. med. Wochenschr. (1893). S. 602. — Pohl, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI. (1893). S. 292. — Albertoni, Arch. ital. de biol. Vol. IX. (1888). S. 168. — Reizenstein, Dissertation. Würzburg 1894.

2) L. Schwarz, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. (1898). S. 190.

3) Thierfelder und Mering, l. c.

4) Külz, Zeitschr. f. Biol. Bd. XX. (1884). S. 157.

5) Musculus und Mering, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. VIII. (1875). S. 640, 662.

6) Sundvik, Jahresber. der Thierchemie Bd. XVI. (1886). S. 76.

Im Folgenden seien die Resultate meiner Untersuchungen über das Vorkommen der Glykuronsäurepaarung bei aliphatischen Alkoholen, Ketonen und Aldehyden, sowie bei einigen anderen Substanzen mitgetheilt.

Zum Nachweis der gepaarten Glykuronsäuren dienten folgende Methoden:[1])

1. Nachweis der Linksdrehung des Harns, die beim Behandeln mit verdünnter Schwefelsäure im zugeschmolzenen Rohr bei 100° in eine Rechtsdrehung übergeht oder wenigstens (bei unvollständiger Spaltung) bedeutend abnimmt. Leider ist die Lösung nach der Spaltung mit Säure häufig so dunkel gefärbt, dass dann eine Untersuchung ihres optischen Verhaltens nicht mehr möglich erscheint.

2. Prüfung des Verhaltens gegen Fehling'sche Lösung. Charakteristisch ist da bekanntlich Fehlen der Reduction beim nativen Harn, Auftreten der Reduction nach dem Kochen mit verdünnten Mineralsäuren. Gewisse gepaarte Glykuronsäuren reduciren allerdings schon vor der Spaltung. In einzelnen Fällen ist das Reductionsvermögen des nativen Harns durch die gleichzeitige Anwesenheit von Traubenzucker bedingt; in solchen Fällen ist zunächst der Traubenzucker durch Vergährung mit Hefe zu entfernen.

3. Die Orcinprobe von Tollens, wie sie zuerst von P. Mayer[2]) zum Nachweis der gepaarten Glykuronsäure verwendet worden ist; sie fällt bei der gepaarten Säure negativ aus, bei der freien Glykuronsäure, also nach der Spaltung, positiv. Zur Klärung der nach dem Erwärmen trübe gewordenen Lösung wurde nach dem Vorschlag Salkowski's Eisessig zugesetzt; von der Ausschüttelung des gebildeten Farbstoffes mittels Amyalkohols wurde abgesehen, da der käufliche Amylalkohol häufig Verunreinigungen enthält, welche zu Täuschungen Anlass geben können.

4. Die Fällbarkeit durch Bleisalze. Keine der bekannten gepaarten Glykuronsäure wird durch neutrales Bleiacetat gefällt, dagegen werden einige durch Bleiessig, alle durch Bleiessig + Ammoniak niedergeschlagen. Die Fällung mit Bleiessig ist meist keine vollständige.

Die Versuche wurden an Kaninchen und an Hunden angestellt. Die Substanzen wurden, wo nicht anders angegeben, mittels Schlundsonde verabreicht und zwar entweder die ganze Menge auf einmal oder in mehreren Dosen. Im Uebrigen erhielten die Thiere ihre

---

1) Siehe Neubauer und Vogel, Analyse des Harns. 10. Auflage. Bearbeitet von Huppert. S. 194.

2) P. Mayer, Berl klin. Wochenschr. Bd. XXXVI. (1899). S. 590.

gewohnte Nahrung: die Hunde gemischte Kost, die Kaninchen Hafer; der Harn reagirt bei dieser Art der Ernährung regelmässig sauer.

Der 12—24 Stunden nach Darreichung der betreffenden Substanzen ausgeschiedene Harn wurde durch neutrales Bleiacetat gefällt, das Filtrat auf sein Drehungsvermögen untersucht; war Linksdrehung nachweisbar, so wurde der Harn bis zum Verschwinden derselben gesammelt; der gesammelte Harn wurde in einigen Fällen direct zur Anstellung der anderen Proben verwendet, meist wurde er mit Bleiessig, sodann mit Bleiessig und Ammoniak gefällt, die erhaltenen Niederschläge mit Wasser gewaschen, durch Schwefelwasserstoff zersetzt, der überschüssige Schwefelwasserstoff durch Luftdurchleiten verjagt, die Filtrate neutralisirt, auf dem Wasserbade eingeengt und den Glykuronsäureproben unterworfen.

Vor jedem einzelnen Versuche wurde der Harn auf seine Inactivität und sein Verhalten gegen Fehling'sche Lösung untersucht; Thiere, deren Harn deutlich links drehte (Drehungen bis zu —10′ kommen auch bei anscheinend ganz normalen Kaninchen nicht selten zur Beobachtung), wurden von den Versuchen ausgeschlossen; sehr geringe Linksdrehungen, bis —4′, wurden unberücksichtigt gelassen.

I. Secundäre Alkohole der Fettreihe.

Tabelle I.

Secundäre Alkohole. Versuche an Kaninchen.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung: des nativen Harns[1]	Drehung: des auf 100 ccm gebrachten Harns[2]	Drehung: nach der Spaltung	Reduction: vor d. Spaltung	Reduction: n. d. Spaltung	Orcinprobe: vor d. Spaltung	Orcinprobe: n. d. Spaltung	Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
Isopropylalkohol[3] $CH_3-CHOH-CH_3$	3,4	950	108	—44,5′	-48′	—	θ	+	θ	+	Bleiessig + Ammoniak
Methyl-propyl-carbinol[4] $CH_3-CHOH-C_3H_7$	1,6	1640	123	—54′	—66,5′	—	θ	+	θ	+	—
Methyl-hexyl-carbinol (sec. Caprylalkohol) $CH_3-CHOH-C_6H_{13}$	1,6	1590	107	—42′	— 45′	schwach rechts	θ	+	θ	+	Bleiessig

1) Durch Rechnung ermittelt aus der Drehung des mit conc. Bleizuckerlösung gefällten und filtrirten Harns; die angeführten Werthe beziehen sich auf ein Beobachtungsrohr von 1 dm Länge.

2) Berechnet aus den Zahlen des vorhergehenden Stabes.

3) Acetonfreies Präparat (kein Niederschlag mit essigsaurem Phenylhydrazin).

4) Dargestellt durch Zersetzung seines Carbaminsäureesters mittels Natronlauge; derselbe wird von der Fabrik Beyer und Co. in Elberfeld unter dem Namen Hedonal als Schlafmittel in den Handel gebracht; die genannte Fabrik stellte uns die Substanz für unsere Zwecke in liebenswürdigster Weise zur Verfügung.

Tabelle II.
Secundäre Alkohole. Versuche an Hunden.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung			Reduction		Orcinprobe		Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
				des nativen Harns	des auf 100 ccm gebrachten Harns	nach der Spaltung	vor d. Spaltung	n. d. Spaltung	vor d. Spaltung	n. d. Spaltung	
Methyl-propyl-carbinol	4,1 sub-cutan in 2 Dosen	5020	225	—26′	—59′	—	θ	+	—	—	Bleiessig
Methyl-hexyl-carbinol	4,1	7700	197	—17,5′	—34,5′	—	θ	+	+	+	Bleiessig + Ammoniak

Die angeführten Versuche zeigen, dass die secundären Alkohole der Fettreihe im Thierkörper an Glykuronsäure gepaart werden, und zwar geht im Organismus des Hundes ein viel geringerer Theil des Alkohols diese Paarung ein als in dem des Kaninchens[1]; die geringste Drehung zeigte der Harn nach Verfütterung des Anfangsgliedes der Reihe, des Isopropylalkohols, aber auch bei diesem ist an der Thatsache einer partiellen Synthese mit Glykuronsäure nicht zu zweifeln. Bisher war diese Synthese nur bei einem einzigen secundären Alkohole beobachtet worden, dem Menthol[2], welches aber nicht der Fettreihe, sondern der Gruppe der hydroaromatischen Substanzen angehört.

II. Primäre Alkohole der Fettreihe.

Auch bei diesen Substanzen ist, wenn man von den chlorsubstituirten Alkoholen absieht, bisher nichts von dem Vorkommen einer Paarung mit Glykuronsäure bekannt geworden.

---

1) Die tertiären Alkohole gehen nach Thierfelder und Mering (l. c.) nur im Organismus des Kaninchens, nicht in dem des Hundes eine Synthese mit Glykuronsäure ein.

2) Pellacani, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVII. (1883.) S. 369.

Tabelle

Primäre Alkohole.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm
Methylalkohol[1]) CH_4O CH_3OH	9,5 in 2 Dosen	1080	209
Aethylalkohol[2]) C_2H_6O $CH_3.CH_2.OH$	9,5	1710	107
	5,5	1050	62
Propylalkohol[3]) C_3H_8O $CH_3.CH_2.CH_2OH$	6,5 in 2 Dosen	1390	133
Norm. Butylalkohol[4]) $C_4H_{10}O$ $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2OH$	1,6	1640	25
Isobutylalkohol[3]) $C_4H_{10}O$ $(CH_3)_2>CH-CH_2OH$	3,2 in 2 Dosen	1980	65
Amylalkohol[5]) $C_5H_{12}O$ (Isobutylcarbinol) $(CH_3)_2>CH-CH_2-CH_2OH$	1,6	890	64
Activer Amylalkohol $C_5H_{12}O$: $CH_2OH, CH_3>CH-CH_2-CH_3$	—	—	—
a) Linksdrehende Modification[6])	3,2 in 2 Dosen	1460	35
b) Inactive Modification[7])	3,2 in 2 Dosen	1380	78
Octylalkohol[3]) $C_8H_{18}O$ $CH_3-(CH_2)_6-CH_2OH$	4,2 in 2 Dosen	1480	68
Cetylalkohol $C_{16}H_{37}O$ $CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2.OH$	5,0	1070	61
Geraniol $C_{10}H_{18}O$[8]) $(CH_3)_2>C=CH-CH_2-CH_2-C<(CH_3)(CH-CH_2OH)$	1,8	1240	215

1) Reinstes Präparat von Kahlbaum, Berlin.

2) Die Versuche wurden mit einem besonders gereinigten Alkohol angestellt: absoluter ... konnte, wurde destillirt; das erste und das lelzte Drittel des Destillates wurde verworfen, ...

3) Präparat von Kahlbaum, Berlin.

4) Originalpräparat von Linnemann (Sdp. 116,88°), das ich der Güte des Herrn Prof. ...

5) Frei von activem Amylalkohol; dargestellt aus inactivem amylschwefelsaurem Baryum. ...

6) Präparat von Schuchardt, Görlitz; zeigt im 1 dm-Rohr eine Linksdrehung von ...

7) Präparat von Schuchardt, Görlitz; laut Mittheilung der Firma dargestellt durch ...

8) Präparat von Schimmel und Co., Leipzig.

·rsuche an Kaninchen.

Drehung			Reduction		Orcinprobe		Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
s nativen Harns	des auf 100 ccm gebrachten Harns	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung	
−3′	−6,5′	—	θ	θ	θ	θ	—
−21,5′	−23′	rechts	θ	+	θ	+	Bleiessig
−28′	−17,5′	rechts	θ	+	θ	+	—
−17′	−22,5′	—	θ	+	θ	+	—
−23′	−5,5′	—	—	+	?	schwach +	—
−30′	−19,5	inactiv	θ	+	schwach +	+	—
−26′	−16,5′	—	schwach +	stark +	θ	+	Bleiessig
—	—	—	—	—	—	—	—
−60′	−21′	rechts	θ	+	θ	+	Bleiessig
−45,5′	−35,5′	rechts	θ	+	schwach +	stark +	Bleiessig
−15′	−10′	—	θ	+	schwach +	schwach +	—
θ	θ	—	θ	θ	θ	θ	—
−12,5′	−27′	schwach rechts	θ	+	θ	+	—

Alkohol, in welchem mit den gebräuchlichen Proben kein Fuselöl nachgewiesen werden las mittlere Drittel noch einmal in gleicher Weise behandelt.

Guido Goldschmidt verdanke.

−3° 39′.
Erhitzen von activem Amylalkohol mit Alkali.

Tabelle

Primäre Alkohole.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm
Methylalkohol [1]) CH_4O CH_3OH	9,5 in 2 Dosen	1080	209
Aethylalkohol [2]) C_2H_6O $CH_3.CH_2.OH$	9,5	1710	107
	5,5	1050	62
Propylalkohol [3]) C_3H_8O $CH_3.CH_2.CH_2OH$	6,5 in 2 Dosen	1390	133
Norm. Butylalkohol [4]) $C_4H_{10}O$ $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2OH$	1,6	1640	25
Isobutylalkohol [3]) $C_4H_{10}O$ $(CH_3)_2 > CH-CH_2OH$	3,2 in 2 Dosen	1980	65
Amylalkohol [5]) $C_5H_{12}O$ (Isobutylcarbinol) $(CH_3)_2 > CH-CH_2-CH_2OH$	1,6	890	64
Activer Amylalkohol $C_5H_{12}O$: $CH_2OH, CH_3 > CH-CH_2-CH_3$	—	—	—
a) Linksdrehende Modification [6])	3,2 in 2 Dosen	1460	35
b) Inactive Modification [7])	3,2 in 2 Dosen	1380	78
Octylalkohol [3]) $C_8H_{18}O$ $CH_3-(CH_2)_6-CH_2OH$	4,2 in 2 Dosen	1480	68
Cetylalkohol $C_{16}H_{37}O$ $CH_3-(CH_2)_{14}-CH_2.OH$	5,0	1070	61
Geraniol $C_{10}H_{18}O$ [8]) $(CH_3)_2 > C{=}CH-CH_2-CH_2-C < (CH_3)(CH-CH_2OH)$	1,8	1240	215

1) Reinstes Präparat von Kahlbaum, Berlin.

2) Die Versuche wurden mit einem besonders gereinigten Alkohol angestellt: absoluter konnte, wurde destillirt; das erste und das lelzte Drittel des Destillates wurde verworfen,

3) Präparat von Kahlbaum, Berlin.

4) Originalpräparat von Linnemann (Sdp. 116,88°), das ich der Güte des Herrn Prof.

5) Frei von activem Amylalkohol; dargestellt aus inactivem amylschwefelsaurem Baryum.

6) Präparat von Schuchardt, Görlitz; zeigt im 1 dm-Rohr eine Linksdrehung von

7) Präparat von Schuchardt, Görlitz; laut Mittheilung der Firma dargestellt durch

8) Präparat von Schimmel und Co., Leipzig.

III.

Versuche an Kaninchen.

Drehung des nativen Harns	Drehung des auf 100ccm gebrachten Harns	Drehung nach der Spaltung	Reduction vor der Spaltung	Reduction nach der Spaltung	Orcinprobe vor der Spaltung	Orcinprobe nach der Spaltung	Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
—3′	—6,5′	—	θ	θ	θ	θ	—
—21,5′	—23′	rechts	θ	+	θ	+	Bleiessig
—28′	—17,5′	rechts	θ	+	θ	+	—
—17′	—22,5′	—	θ	+	θ	+	—
—23′	—5,5′	—	—	+	?	schwach +	—
—30′	—19,5	inactiv	θ	+	schwach +	+	—
—26′	—16,5′	—	schwach +	stark +	θ	+	Bleiessig
—	—	—	—	—	—	—	—
—60′	—21′	rechts	θ	+	θ	+	Bleiessig
—45,5′	—35,5′	rechts	θ	+	schwach +	stark +	Bleiessig
—15′	—10′	—	θ	+	schwach +	schwach +	—
θ	θ	—	θ	θ	θ	θ	—
—12,5′	—27′	schwach rechts	θ	+	θ	+	—

Alkohol, in welchem mit den gebräuchlichen Proben kein Fuselöl nachgewiesen werden das mittlere Drittel noch einmal in gleicher Weise behandelt.

Guido Goldschmidt verdanke.

—3° 39′.

Erhitzen von activem Amylalkohol mit Alkali.

Tabelle IV.
Primäre Alkohole. Versuche an Hunden.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung			Reduction		Orcinprobe		Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch	Bemerkungen
				des nativen Harns	des auf 100 ccm gebrachten Harns	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung		
Aethylalkohol	25,5	6400	91	−17,5′	−16′	—	0	schwach	—	schwach +	—	—
	19,8	5650	265 +83	−3,5′ −35′	−38,5′	—	schwach +	stark +	Θ	+	—	—
Norm. Butylalkohol	4,0 subcutan in 2 Dosen	5650	72	−26′	−19′	—	Θ	+	Θ	+	Blei-essig	—
Isobutylalkohol	8,0 subcutan in 2 Dosen	5380	71	−51′	−71,5	—	Θ	+	Θ	+	—	—
	8,0 subcutan in 2 Dosen	6200	403	+3′ −31,5′	+11,7′ −127′	—	+ Θ	— +	— —	— —	— —	Vor dem Vergähren Nach dem Vergähren (Der Harn enthält 4 Tage lang Traubenzucker: 4,4 + 6,7 + 2,0 + 2,9 = 16,0 g.)
	6,4 subcutan in 2 Dosen	4850	120	−56,5′	−68′	—	0	+	—	—	—	Hungerthier (3 tägige Carenz vor Verabreichung d. Alkohols)
Activer Amylalkohol a) linksdrehende Modification	4,0	6700	170	−12′ −28,5′	−20,5′ −48′	—	+ 0	— +	— —	— +	— Blei-essig	Vor dem Vergähren Nach dem Vergähren (Der Harn enthält 0,9 g Traubenzucker)
	4,0 subcutan	6700	299	−17′	−50,5′	rechts	—	—	—	—	Blei-essig	
b) inactive Modification	4,0 subcutan in 2 Dosen	7050	210	−11,5′	−24,5′	schwach rechts	Θ	+	Θ	+	Blei-essig	—

Somit werden auch die primären Alkohole an Glykuronsäure gepaart; allerdings erfolgt hier die Synthese in viel geringerem Umfang als bei den tertiären und secundären Alkoholen; das ist wohl auch die Ursache, warum diese Thatsache bisher ganz übersehen worden ist, trotzdem speciell das Schicksal des Aethylalkohols bereits vielfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen ist.

Der Methylalkohol nimmt eine Ausnahmsstellung unter den primären Alkoholen ein; es gelang auch nach Verfütterung recht bedeutender Mengen nicht, gepaarte Glykuronsäure mit Sicherheit im Harn nachzuweisen; es entspricht dies übrigens vollkommen dem besonderen chemischen und physiologischen [1]) Verhalten der Methanderivate.

Eine besondere Beachtung verdient wohl das Verhalten des Aethylalkoholes.

Durch die Arbeiten von Binz, Bodländer und Strassmann ist sichergestellt worden, dass nur ein kleiner Theil, 5—10 Proc. des zugeführten Aethylalkohols durch Nieren und Lungen unverändert ausgeschieden wird; der Rest, also 90—95 Proc. wurde als im Organismus vollständig verbrannt angesehen; durch die vorliegenden Untersuchungen erscheint es nun festgestellt, dass auch von diesem Reste ein wenn auch recht geringer Antheil nicht oxydirt wird, sondern an Glykuronsäure gepaart den Körper verlässt. Die Grösse dieses Antheils erwies sich beim Kaninchen bei gleichgrossen Alkoholgaben als recht constant; so betrug die auf 100 ccm Harnvolumen berechnete Linksdrehung nach Zufuhr von 7,9 g Alkohol bei zwei annähernd gleich grossen Thieren —20′ beziehungsweise —23′; nach Zufuhr von 9,5 g —23′ bez. —27′. Gleichzeitige Zufuhr von Traubenzucker hatte keine wesentliche Vermehrung des an Glykuronsäure gebundenen Antheils zur Folge: das erste der beiden Kaninchen erhielt nach einigen Tagen 20 g Glykose per os, 1½ Stunden später wieder 9,5 g Alkohol; die Drehung des Harnes, wiederum auf ein Volumen von 100 ccm berechnet, betrug —24,5′. Beim Hunde scheinen dagegen individuelle Verschiedenheiten eine bedeutende Rolle zu spielen; während bei einem Thiere nach Verabreichung von 19,8 g Alkohol der Harn eine Drehung von —38,5′ zeigte, waren bei einem anderen unter denselben Bedingungen nur Spuren von gepaarter Glykuronsäure nachweisbar.

Ein Theil des durch Schwefelwasserstoff zersetzten Bleiessig-Ammoniak-Niederschlages aus dem Harn der Aethylalkohol-Kaninchen

1) Pohl, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI. (1893). S. 281.

wurde nach Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure der Destillation unterworfen. Im Destillat liess sich Aethylalkohol nachweisen; wenigstens gab es die Jodoformreaction, und nach der Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure und nochmaligem Abdestilliren fielen die Aldehydreactionen, die vorher negativ gewesen waren, positiv aus; so die Reactionen mit fuchsinschwefliger Säure, mit ammoniakalischer Silberlösung und die Lewin'sche Reaction.[1]

Nach Verabreichung von Octyalkohol wurden nur Spuren gepaarter Glykuronsäure ausgeschieden. Im Harn von Kaninchen, welche subcutan oder per os Cetylalkohol erhalten hatten, konnte eine solche überhaupt nicht nachgewiesen werden; die hohen primären Alkohole bieten demnach gleich dem Methylalkohol ein von den übrigen Alkoholen abweichendes Verhalten.

Relativ gross ist, besonders beim Hunde, die Drehung des Harns nach Fütterung von Isobutylalkohol und activem Amylalkohol; vielleicht spielt dabei das Vorhandensein einer verzweigten Kohlenstoffkette in diesen Substanzen eine Rolle.

Geraniol bildet nach seinen chemischen Eigenschaften bereits einen Uebergang zu den Terpenen, indem es sehr leicht zur Ringschliessung innerhalb des Moleküls kommt.

III. Mehratomige Alkohole der Fettreihe.

Nach Verabreichung des zweiatomigen primär-secundären Alkohols α-Propylenglycol wurde gepaarte Glykuronsäure im Harn gefunden, dagegen nicht nach Fütterung mit dem dreiatomigen Alkohol Glycerin.

Tabelle V.

Mehratomige Alkohole. Versuche an Kaninchen.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung: des nativen Harns	Drehung: des auf 100 ccm gebrachten Harns	Drehung: nach der Spaltung	Reduction: vor der Spaltung	Reduction: nach der Spaltung	Orcinprobe: vor der Spaltung	Orcinprobe: nach der Spaltung
α-Propylenglycol $C_3H_8O_2$ $CH_3-CHOH-CH_2OH$	6,7	1040	154	−26,5′	−41′	keine deutl. Drehung	—	+	schwach +	+
Glycerin $C_3H_8O_3$ $CH_2OH-CHOH-CH_2OH$	19,0	1260	196	−4′	—	—	θ	θ	—	—

1) Lewin, Ber. der deutsch. chem. Ges. Bd. XXXII. (1899). S. 3388.

IV. Ketone und Aldehyde der Fettreihe.

Nachdem die Fähigkeit, im Organismus an Glykuronsäure gepaart zu werden, als eine beinahe allgemeine Eigenschaft der fetten Alkohole erkannt war, lag es nahe, diese Eigenschaft zur Ermittlung der Schicksale anderer Substanzen im Thierkörper zu benutzen; alle Verbindungen der Fettreihe, welche im Organismus in die entsprechenden Alkohole übergehen, müssen zur Ausscheidung gepaarter Glykuronsäuren führen. Zunächst schien es von Interesse, die nächsten Oxydationsproducte der Alkohole, die Ketone (als nächste Oxydationsstufe der secundären Alkohole) und Aldehyde (als nächste Oxydationsstufe der primären Alkohole) auf ihr Verhalten im Thierleibe zu prüfen. Es war von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass diese Substanzen zu Alkoholen reducirt und dann natürlich mit Glykuronsäure gepaart ausgeschieden würden; ein Beispiel eines derartigen Verhaltens ist bereits seit lange bekannt: die chlorsubstituirten Aldehyde (Chloral, Butylchloral) gehen im Körper in die entsprechenden chlorsubstituirten primären Alkohole über (Trichloräthylalkohol, Trichlorbutylalkohol), und im Harn erscheinen dann als Endproducte dieselben gepaarten Glykuronsäuren wie nach Verfütterung der chlorsubstituirten Alkohole. Von diesem Gesichtspunkte aus wurden Untersuchungen über das Schicksal der Ketone und Aldehyde angestellt.

Bei den Ketonen ergaben die Versuche in der That den erwarteten Parallelismus mit dem Verhalten der secundären Alkohole; auch hier ist die Drehung des Harnes beim Kaninchen grösser als beim Hund (eine Ausnahme bildet das Pinakolin), bei den höheren Gliedern der Reihe grösser als bei den Anfangsgliedern. Die letztere Thatsache ist leicht verständlich, da nach den oben erwähnten Untersuchungen von L. Schwarz (l. c.) der unverändert wieder ausgeschiedene Antheil beim niedrigsten Gliede, dem Aceton, am grössten ist, kleiner schon beim Methyläthylketon, noch kleiner bei den Ketonen mit fünf Kohlenstoffatomen. Dieses Verhalten hängt wohl mindestens zum Theile damit zusammen, dass mit steigendem Atomgewicht die Flüchtigkeit dieser Substanzen abnimmt; ausserdem kommt nach L. Schwarz eine verschiedene Oxydationskraft des Organismus gegenüber den einzelnen Gliedern der Reihe in Betracht, wobei speciell die Zahl der vorhandenen Methylgruppen von Bedeutung ist. (S. Tabelle VI und VII.)

Es war nun noch der Nachweis zu bringen, dass die Ketone nicht als solche die Synthese eingehen, sondern dass sie im Körper zunächst zu secundären Alkoholen reducirt und diese erst mit Glykuron-

Tabelle

Ketone. Versuche

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Dreh[illegible] des nativen Harns
Aceton [1]) C_3H_6O $CH_3-CO-CH_3$	4,0	1150	76	−26′
Methyl-äthyl-keton C_4H_8O [2]) $CH_3-CO-CH_2.CH_3$	1,6	1670	68	−44,5′
Methyl-propyl-keton $C_5H_{10}O$ [3]) $CH_3-CO-CH_2.CH_2.CH_3$	2,3 in 2 Dosen	1640	69	−143′
Methyl-isopropyl-keton $C_5H_{10}O$ [3]) $CH_3-CO-CH<(CH_3)(CH_3)$	2,4 in 2 Dosen	1750	140	−80,5′
Diäthylketon $C_5H_{10}O$ [2]) $CH_3CH_2-CO-CH_2.CH_3$	1,6	1560	78	−76′
Methyl-butyl-keton $C_6H_{12}O$ [3]) $CH_3-CO-CH_2.CH_2.CH_2CH_3$	1,6	1700	83	−75,5′
Methyl-tertiärbutyl-keton $C_6H_{12}O$ [3]) (Pinakolin) $CH_3-CO-C(CH_3)_2-CH_3$	1,6	1590	90	−84′
Aethyl-propyl-keton $C_6H_{12}O$ [3]) $CH_3-CH_2-CO-CH_2.CH_2.CH_3$	1,6	1570	—	linksdrehend
Aethyl-isopropyl-keton $C_6H_{12}O$ [3]) $CH_3-CH_2-CO-CH<(CH_3)(CH_3)$	1,2	1410	59	−86′
Methyl-hexyl-keton $C_8H_{16}O$ [2]) $CH_3-CO-C_6H_{13}$	1,6	1190	136	−34,5′
Methyl-isobutylen-keton [2]) (Mesityloxyd) $C_6H_{10}O$ $CH_3-CO-CH=C<(CH_3)(CH_3)$	2,7 in 3 Dosen	2030	142	−34′
Acetyl-aceton $C_5H_8O_2$ $CH_3-CO-CH_2-CO-CH_3$ [2])	1,9	1690	118	−39′ −44,5′

1) Präparat von E. Merck, Darmstadt, dargestellt durch Zersetzungen von Aceton-

2) Präparat von Schuchardt.

3) Präparat von Kahlbaum.

VI.

an Kaninchen.

ung		Reduction		Orcinprobe		Die links-drehende Substanz ist fällbar durch	Bemerkungen
des auf 100ccm gebrachten Harns	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung		
—19,5′	—	θ	+	θ	+	Bleiessig	—
—30,5′	—	θ	+	—	—	Bleiessig + Ammoniak	—
—98,5′	keine deutliche Drehung	θ	+	θ	+	Bleiessig	—
—122,5′	—	θ	+	—	—	—	—
—58,5′	keine deutliche Drehung	θ	+	θ	+	Bleiessig + Ammoniak	—
—62,5′	schwach rechts	θ	+	θ	+	—	—
—76′	rechts	θ	+	schwach+	+	Bleiessig	—
—	—	θ	+	θ	+	—	Thier 2¹/₄ h. n. d. Darreichung zu Grunde gegangen
—51′	schwach links	θ	+	—	—	—	—
—47′	schwach rechts	θ	+	θ	+	—	—
—48′	—	schwach +	+	θ	+	—	—
—46′	—	+	—	—	—	—	Vor d. Vergähren
—52,5′	—	θ	+	θ	+	—	Nach d. Vergähren (Der Harn enthält) 0,2g Traubenzucker.

-Natriumbisulfit.

Tabelle VII.
Ketone. Versuche an Hunden.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung: des nativen Harns	Drehung: des auf 100 ccm gebrachten Harns	Drehung: nach der Spaltung	Reduction: vor der Spaltung	Reduction: nach der Spaltung	Orcinprobe: vor der Spaltung	Orcinprobe: nach der Spaltung	Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
Aceton	32,0	6900	160	—7′	—11,5′	—	θ	schwach +	θ	θ	—
Methyl-isopropyl-keton	2,4	9750	115	—21′	—18′	—	θ	+	—	—	—
Diäthylketon	4,2 subcutan	6000	114	—4′	—4,5′	—	θ	schwach +	—	schwach +	—
Methyl-tertiärbutyl-keton (Pinakolin)	2,4	7800	313	—62,5′	—195,5′	schwach links	θ	+	—	+	Bleiessig + Ammoniak
Aethyl-propyl-keton	2,4 subcutan	5280	90	—32,5′	—29′	keine deutl. Drehung	θ	+	θ	+	Bleiessig + Ammoniak

säure gepaart werden; war dies der Fall, so mussten bei der Spaltung der ausgeschiedenen gepaarten Säuren nicht die Ketone, sondern secundäre Alkohole als Spaltungsproducte auftreten. Das konnte in der That auf folgende Weise gezeigt werden: Nach der Spaltung mit Schwefelsäure wurde das Spaltungsproduct abdestillirt; das Destillat gab keine Ketonreaction; wurde es nun mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure oxydirt und abermals destillirt, so fielen im Destillat die Ketonproben[1]) positiv aus. Auf diese Weise wurde beim Aceton, Aethylisopropylketon und Methylhexylketon verfahren; als Beispiel seien die Reactionen des Spaltungsproductes der nach Darreichung von Aethylisopropylketon im Harn erscheinenden gepaarten Glykuronsäure angeführt.

	Vor der Oxydation	Nach der Oxydation
Nitrophenylhydrazin	θ	Sofort starker krystallinischer Niederschlag.
Legal'sche Probe	θ	+
Ammoniakalische Silberlösung .	θ	Keine deutliche Reaction.

1) Besonders bewährte sich dabei das von Bamberger (Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XXXII. 1899. S. 1806) zum Nachweis von Aldehyden und Ketonen empfohlene p-Nitrophenylhydrazin.

Beim Spaltungsproduct nach Acetonfütterung wurde ausser den angeführten Proben noch die Stock'sche Ketonreaction[1]) angestellt: sie fiel ebenfalls erst nach der Oxydation positiv aus.

Damit erscheint für die ganze Gruppe der aliphatischen Ketone festgestellt, dass sie im Thierkörper wenigstens theilweise einer Reduction unterliegen.

Besonders beachtenswerth erscheint, dass auch das Aceton im Körper theilweise in eine gepaarte Glykuronsäure übergeht; zum mindesten gilt das für das Kaninchen; beim Hund ist der Nachweis der gepaarten Säure nicht gelungen. Wie sich der Mensch in dieser Beziehung verhält, ob speciell bei pathologischer Acetonausscheidung ebenfalls ein Theil des Acetons als gepaarte Isopropylalkohol-Glykuronsäure im Harne erscheint, wäre noch zu untersuchen. Bemerkenswerth in dieser Beziehung erscheint jedenfalls eine Angabe von P. Mayer[2]), der in einem Fall von schwerem Diabetes mit reichlicher Acetonausscheidung eine erhebliche Menge von gepaarter Glykuronsäure nachweisen konnte, ein Befund, welchen der genannte Autor allerdings auf andere Weise zu erklären versucht. Nach dem oben Gesagten wird das Aceton, bevor es die Paarung eingeht, im Organismus zu Isopropylalkohol reducirt; andererseits hat Albertoni[3]) angegeben, dass zugeführter Isopropylalkohol im Körper theilweise zu Aceton oxydirt wird; es liegt demnach eine in beiden entgegengesetzten Richtungen verlaufende, also „umkehrbare“ Reaction vor. Derartige umkehrbare chemische Processe sind ja im thierischen Organismus bereits bekannt; ich erinnere hier an den Aufbau und die Zersetzung des Glykogens, an die Synthese und die Spaltung der Hippursäure beim Hund[4]), ferner an die Oxydation der arsenigen Säure zu Arsensäure und die ihr entgegengesetzte Reduction der Arsensäure im Thierkörper.[5])

Der Versuch mit Acetylaceton zeigt, dass die Diketone sich analog den einfachen Ketonen verhalten.

Bezüglich der Aldehyde war von vornherein zu erwarten, dass nach ihrer Darreichung nur geringe Mengen gepaarter Glykuronsäure

1) A. Stock, Dissertation Berlin 1899.

2) P. Mayer, Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXXVI. (1899.) S. 590.

3) Albertoni, Riv. di Chim. med. f. farm. I. p. 413.

4) Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIV. (1881.) S. 379. — Minkowski, Ebenda Bd. XVII. (1883.) S. 445.

5) S. die Arbeiten von Binz und Schulz, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XI, XIII, XIV, XV, XXXVI und XXXVIII.

TABELLE VIII.

Aldehyde. Versuche an Kaninchen.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung			Reduction		Orcinprobe		Bemerkungen
				des nativen Harns	des auf 100 ccm gebrachten Harns	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung	vor der Spaltung	nach der Spaltung	
Isobutyraldehyd[1] C_4H_8O CH_3 \\ >CH—CHO CH_3 /	3,2 in 4 Dosen	1390	67	—6′	—4′	—	θ	schwach +	θ	?	Thier nach 60 h. zu Grunde gegangen.
Isovaleraldehyd[1] $C_5H_{10}O$ CH_3 \\ >CH—CH_2—CHO CH_3 /	2,4 in 2 Dosen	1240	55	—15′	—8,5′	—	θ	θ	θ	schwach +	—
Heptylaldehyd[2] $C_7H_{14}O$ (Oenanthol) CH_3—$(CH_2)_5$—CHO	4,9 in 4 Dosen	1610	73	—7′	—5′	—	θ	θ	θ	?	—
Citral $C_{10}H_{16}O$[3] (Geranial) CH_3 \\ / CH_3 >C—CH_2—CH_2—CH_2—C CH_3 / \\\\ CH—CHO	1,8	1790	97	—42′	—41′	keine deutliche Drehung	+	+	+	+	—

1) Präparat von Schuchardt.
2) Präparat von König und Co., Leipzig.
3) Präparat von Kahlbaum.

im Harn erscheinen; denn schon die Harne nach Verfütterung der primären Alkohole hatten eine verhältnissmässig geringe Linksdrehung gezeigt; bei den Aldehyden kommt noch hinzu, dass sie in Folge ihrer grösseren Flüchtigkeit viel leichter unverändert durch die Lungen wieder ausgeschieden werden können, und dass man ferner wegen ihrer bedeutend grösseren Giftigkeit nur relativ kleine Dosen verfüttern kann. Es kann daher nicht Wunder nehmen, wenn die Versuche mit Isobutyraldehyd, Isovaleraldehyd und Oenanthol ein zweifelhaftes Resultat ergaben; dagegen wurde nach Verabreichung des schwerer flüchtigen Aldehyds des Geraniols, des Citral (Geranial), welches allerdings bereits den Terpenen nahesteht, mit Sicherheit gepaarte Glykuronsäure gefunden.[1]

VI. Ungesättigte Kohlenwasserstoffe der Fettreihe.

Diese Kohlenwasserstoffe können aus den tertiären und secundären Alkoholen durch Abspaltung von 1 Mol. H_2O dargestellt werden; sie geben umgekehrt beim Behandeln mit Schwefelsäure und Kochen mit Wasser durch Aufnahme von 1 Mol. H_2O und Lösung der doppelten Bindung wieder in die entsprechenden Alkohole über. Zur Ent-

Tabelle IX.

Kohlenwasserstoffe mit doppelter Bindung. Versuche an Kaninchen.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung: des nativen Harns	Drehung: des auf 100 ccm gebrachten Harns	Drehung: nach der Spaltung	Reduction: vor der Spaltung	Reduction: nach der Spaltung	Orcinprobe: vor der Spaltung	Orcinprobe: nach der Spaltung
Trimethyläthylen[2] (Pental) C_5H_{10} $(CH_3)_2C{=}CH{-}CH_3$	2,5 in zwei Dosen	1050	24	−33,5′	−8′	—	Θ	+	—	—
Octylen[3] (Caprylen) C_8H_{16} wahrscheinlich $C_7H_{14}{=}CH_2$	5,7 in drei Dosen	1180	181	−42,5′	−77′	—	Θ	+	Θ	+

1) Die vorliegenden Untersuchungen waren bereits abgeschlossen, als die Mittheilung von Hildebrandt (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLV. 1900. S. 110) erschien, welcher nach Darreichung von Geraniol und Citral an Kaninchen neben anderen Umwandlungsproducten gleichfalls gepaarte Glykuronsäuren im Harne nachweisen konnte.

2) Präparat von Kahlbaum, Berlin, Sdp. zwischen 36 und 37°.

3) Präparat von Kahlbaum, Berlin.

scheidung der Frage, ob diese Lösung der doppelten Bindung etwa auch im Thierkörper stattfindet, konnte recht gut die Prüfung des Harns auf gepaarte Glykuronsäure verwendet werden, denn die dabei entstehenden Alkohole mussten ja eine solche Synthese eingehen.

Es konnten also in der That gepaarte Glykuronsäuren nachgewiesen werden. Bezüglich des Trimethyläthylens wäre zu bemerken, dass dasselbe infolge seiner grossen Flüchtigkeit (es siedet schon bei 37°, also unter der normalen Körpertemperatur) sehr leicht durch die Lungen abdunstet, nach seiner Verabreichung also a priori keine grösseren Mengen von gepaarter Säure erwartet werden konnten.

Im Anschlusse an die Versuche über das Schicksal der Alkohole, Ketone, Aldehyde und der ungesättigten Kohlenwasserstoffe der Fettreihe wurden auch noch einige Substanzen mit ringförmiger Kohlenstoffbindung in Untersuchung gezogen. Der

aromatischen Reihe

gehört das Gros der Verbindungen an, von welchen bisher die Fähigkeit, sich mit Glykuronsäure zu paaren, bekannt war; allerdings waren dies beinahe ausschliesslich Substanzen mit einer oder mehreren Phenolgruppen, oder Substanzen, welche im Organismus in Phenole übergehen. Nach unseren Erfahrungen in der Fettreihe dürften aber auch aromatische Alkohole, Ketone und Aldehyde diese Paarung eingehen; einzelne diesbezügliche Angaben liegen übrigens in der Litteratur bereits vor. So erscheint o-Nitrobenzylalkohol[1], welcher im Organismus durch Oxydation aus verfütterten o-Nitrotoluol entsteht, im Harn in Form einer gepaarten Glykuronsäure. Benzaldehyd bewirkt nach Mering[2] Linksdrehung des Harns. Acetophenon, das nach Nencki's[3] Untersuchungen im Thierkörper in Benzoesäure umgesetzt wird, liefert nach einem Versuch Sundvik's (l. c.) am Hunde im Organismus neben Benzoesäure auch eine geringe Menge gepaarter Glykuronsäure; dabei ist allerdings nicht entschieden, ob die Paarung etwa an einer durch Reduction der Ketongruppe entstandenen secundären Alkoholgruppe, oder an einer durch Oxydation eines Wasserstoffs des Benzolrings entstandenen Phenolgruppe stattgefunden hat. In der Erwartung, dass die Synthese beim Kaninchen eine bedeutend vollständigere sein werde, stellte ich einen Versuch am Kaninchen an.

1) Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. II. (1878). S. 47.
2) Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. VI. (1882). S. 494.
3) Nencki, Journal f. praktische Chemie Bd. XVIII. N. F. (1878). S. 288.

Tabelle X.
Aromatische Substanzen. Versuche an Kaninchen.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung: des nativen Harns	Drehung: des auf 100ccm gebrachten Harns	Drehung: nach der Spaltung	Reduction: vor der Spaltung	Reduction: nach der Spaltung	Orcinprobe: vor der Spaltung	Orcinprobe: nach der Spaltung	Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
Acetophenon[1]) C_8H_8O $C_6H_5—CO-CH_3$	1,0	1090	86	—111′	—95,5′	rechts	—	+	—	+	—
Aethylbenzol[2]) C_8H_{10} $C_6H_5—CH_2-CH_3$	0,86	960	65	—54′	—35′	—	—	—	—	—	—
	4,3	1820	298	—114′	—340′	rechts	θ	+	θ	+	Bleiessig
Styrol[2]) C_7H_8 $C_6H_5-CH{=}CH_2$	3,7	1410	144	—30,5′	—44′	—	θ	?	θ	+	—

Die Linksdrehung des Harns nach Verfütterung von Acetophenon ist in der That eine sehr beträchtliche. Der Beweis, dass die Paarung durch eine secundäre Alkoholgruppe und nicht durch eine Phenolgruppe vermittelt worden war, wurde auf analoge Weise geführt wie bei den Ketonen der Fettreihe.

	Destillat nach Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure[3])	Destillat, mit Chromsäure oxydirt
Geruch	jasminähnlich (verschieden von dem Geruch des Acetophenons)	nach Acetophenon
Phenylhydrazin	θ	krystallinischer Niederschlag
Legal'sche Probe . . .	θ	blauviolette Färbung
Fuchsin-schweflige Säure .	θ	θ
Eisenchlorid	θ	θ

Das Acetophenon war demnach zu dem entsprechenden secundären Alkohol (dem Methylphenylcarbinol) reducirt worden und dieser war dann die Synthese eingegangen.

Die Thatsache, dass Acetophenon, resp. der aus ihm entstehende Alkohol, das Methylphenylcarbinol, beim Kaninchen als gepaarte Glykuronsäure in den Harn übergeht, liess sich in folgender Weise verwerthen. Nach Versuchen von Nencki und Giacosa[4]) beim

1) Präparat von Kahlbaum.

2) Präparat von Schuchardt.

3) Der Harn war zunächst zur Entfernung unveränderten Acetophenons mit Aether ausgeschüttelt worden.

4) Nencki und Giacosa, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. IV. (1880). S. 325.

Hund wird Aethylbenzol, $C_6H_5—CH_2—CH_3$, zu Benzoesäure $C_6H_5—COOH$ oxydirt; die beiden Autoren werfen nun die Frage auf, ob die Oxydation zuerst am primären Kohlenstoffatom (also an der CH_3-Gruppe) oder an dem secundären Kohlenstoffatom (an der CH_2-Gruppe) angreife. Sie entscheiden sich für die letztere Annahme, da das Acetophenon $C_6H_5—CO—CH_3$, welches in diesem Falle als intermediäres Product auftreten würde, nach Versuchen an Hunden vom Organismus ebenfalls zu Benzoesäure oxydirt wird, während die Phenylessigsäure $C_6H_5—CH_2—COOH$, welche durch Oxydation am primären Kohlenstoffatom entstehen würde, vom Thierkörper nicht angegriffen wird, sondern wieder im Harn erscheint. Nencki und Giacosa stellen also die Regel auf „dass der Angriff des oxydirenden Sauerstoffes stets (entweder den Benzolkern oder) das mit dem Kern verbundene Kohlenstoffatom trifft".

Beim Kaninchen, welches die am secundären Kohlenstoff oxydirten Oxydationsproducte des Aethylbenzols, das Methylphenylcarbinol und das Acetophenon in grösstem Umfang in Form einer gepaarten Glykuronsäure ausscheidet, musste, wenn die Regel von Nencki und Giacosa richtig ist und auch für das Kaninchen Geltung besitzt, nach Verfütterung von Aethylbenzol dieselbe gepaarte Glykuronsäure im Harn erscheinen, wie nach Darreichung von Acetophenon. In der That enthielt der Harn reichliche Mengen von gepaarter Glykuronsäure (s. Tabelle X), deren Spaltungsproduct das erwartete Verhalten zeigte. Es ist somit gelungen, für die von Nencki und Giacosa beim Hunde auf indirecte Weise ermittelte Regel beim Kaninchen durch Nachweis des am secundären Kohlenstoffatom oxydirten Productes einen directen Beweis zu erbringen.

Auch bei dem ungesättigten Kohlenwasserstoff Styrol $C_6H_5—CH=CH_2$ war daran zu denken, dass dasselbe im Organismus unter Wasseraufnahme und Lösung der doppelten Bindung in Methylphenylcarbinol übergeht; diese Reaction erfolgt aber jedenfalls nur in untergeordnetem Maasse; denn nach Darreichung von 0,9 g Styrol an ein Kaninchen war der Harn optisch inactiv, nach Verfütterung von 3,7 g fielen zwar die Glykuronsäureproben positiv aus, die Linksdrehung war aber im Vergleich zu der Drehung nach Acetophenondarreichung relativ gering.

In der

hydroaromatischen Reihe

ist, abgesehen von den Kampherarten, von zwei Substanzen die Thatsache der Glykuronsäurepaarung im Organismus festgestellt: von dem Kohlenwasserstoff Pinen (Terpentinöl) und von dem secundären

Alkohol Menthol. Es sollte nun untersucht werden, ob der oben ermittelte Parallelismus im Schicksale der Ketone und der secundären Alkohole auch für die hydroaromatische Reihe Geltung besitzt. Zu diesem Zwecke wurde das Menthon, das dem Menthol entsprechende Keton, in Untersuchung gezogen. Auch mit dem ungesättigten Kohlenwasserstoff Menthen, welcher aus dem Menthol durch Abspaltung von 1 Mol. H_2O unter Auftreten einer doppelten Bindung entsteht, wurde ein Versuch gemacht.

Tabelle XI.

Hydroaromatische Substanzen. Versuche an Kaninchen.

Gereichte Substanz	Verabreichte Menge in g	Gewicht des Thieres in g	Harnmenge in ccm	Drehung			Reduction		Orcinprobe		Die linksdrehende Substanz ist fällbar durch
				des nativen Harns	des auf 100ccm gebrachten Harns	nach der Spaltung	v. d. Spaltung	n. d. Spaltung	v. d. Spaltung	n. d. Spaltung	
l-Menthon $C_{10}H_{18}O$[1] CO H_2C / \ CH—CH<CH_3 CH_3 H_3C—HC \ / CH_2 CH_2	4,5 in zwei Dosen	1640	102	−64′	−65,5′	schwach rechts	+	+	0	+	Bleiessig
Menthen $C_{10}H_{18}$[1] CH H_2C / \\ C—CH<CH_3 CH_3 H_3C—HC \ / CH_2 CH_2	1,6	1970	17	−89,5′[2]	−15′	schwach rechts	+	+	0	+	

Also auch hier liegen die Verhältnisse so wie in der Fettreihe.

Beim Menthon-Harn fiel die intensiv himbeerrothe Färbung auf, welche beim Stehen an der Luft noch zunahm[3]; bei der spectroskopischen Untersuchung zeigte der Harn einen Streifen im Gelbgrünen und Grünen (λ 551 — λ 496).

In Kurzem sei noch des Auftretens von Traubenzucker neben den gepaarten Glykuronsäuren gedacht. Ich habe dasselbe in

1) Präparat von Schimmel und Co., Leipzig.

2) Vor der Bestimmung der optischen Drehung wurde der Harn behufs Entfernung etwa unverändert übergegangenen Menthens wiederholt mit Aether ausgeschüttelt.

3) Auch das nach Ausfällung des Harnes mit neutralem Bleiacetat erhaltene, nur noch schwach gefärbte Filtrat nahm bei längerem Stehen dunkelrothe Farbe an.

einzelnen Fällen sowohl beim Hund als auch beim Kaninchen beobachtet, so gelegentlich nach Verfütterung von Aethylalkohol, Isobutylalkohol, linksdrehendem Amylalkohol und Acetylaceton. Die Bedingungen und Ursachen dieser von Naunyn[1]) als „lävogyre Dextrosurie" bezeichneten merkwürdigen Erscheinung sind noch völlig dunkel. Vielleicht ist auch die von Ruschhaupt[2]) beschriebene Acetonglykosurie hierher zu rechnen.

Wenn ich die erhaltenen Resultate kurz zusammenfasse, so ergiebt sich die Regel, dass fast sämmtliche Alkohole, die Ketone, gewisse ungesättigte Kohlenwasserstoffe und manche Aldehyde im Thierkörper, speciell im Organismus des Kaninchens, wenigstens zu einem gewissen Antheil, in gepaarte Glykuronsäuren übergehen; diese Regel gilt für die Substanzen der Fettreihe ebenso wie für die cyklischen Verbindungen; allerdings erleidet sie auch gewisse Ausnahmen, so bezüglich des Methylalkohols, der hohen primären und der mehratomigen Alkohole der Fettreihe und wohl auch der noch nicht näher untersuchten primären aromatischen Alkohole.

Da der normale Harn nur sehr geringe Mengen von gepaarten Glykuronsäuren enthält, und auch diese im Wesentlichen aus Phenol-Glykuronsäuren bestehen[3]), so kommt man in Consequenz der oben aufgestellten Regel zu dem Schlusse, dass die untersuchten Alkohole und Ketone im normalen thierischen Stoffwechsel nicht in grösserer Menge als intermediäre Producte auftreten.

1) Naunyn, „Der Diabetes melitus". Wien 1898.

2) Ruschhaupt, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. (1900). S. 127.

3) P. Mayer und Neuberg, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXIX. (1900). S. 526.

VIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe. Nr. 13.

Ueber das Schicksal des Cocains und Atropins im Thierkörper.

Von

Dr. Wilhelm Wiechowski,
Assistenten am Institut.

Die in den letzten Jahren von Willstädter festgestellte enge constitutive Verwandtschaft zwischen Cocain und Atropin, zweien practisch so ausgedehnt benützten Alkaloiden, rückt die Frage über deren Schicksal in den Vordergrund. Ueber dasselbe bestehen in der Litteratur widersprechende Angaben. Während die meisten Autoren [1]) die schnelle Zersetzung des Cocains im Thierkörper annehmen, will Glasenap [2]) daneben noch Ecgonin als Abbauproduct nachgewiesen haben, wogegen Vitali [3]) dieser Nachweis nicht gelang. Kratter [4]) hält die völlige Unangreifbarkeit des Atropins im Thierkörper für wahrscheinlich und auch Modica [5]) glaubt, dass der grösste Theil verabreichten Atropins unverändert ausgeschieden werde.

Dieses principiell gegensätzliche Verhalten der genannten Alkaloide im thierischen Organismus erscheint bei der Betrachtung ihrer Constitutionsformeln sehr bemerkenswerth. Sie sind beide Abkömmlinge des von Willstädter Tropan genannten Hydrotropidins:

---

1) Sonnié-Moret, ref. im Jahresber. d. Pharm. 1893. S. 790. — M. Mussi, ref. ibid. 1888. S. 553.

2) Glasenap, H. W., Dissert. Petersburg, 1894, ref. bei Beckurts. 1894. S. 830—31, mir im Original nicht zugänglich.

3) S. Vitali, Ref. chem. Centralblatt LXII. Bd. I. 1891. S. 667—68.

4) Kratter, J., Vierteljahrschr. f. gerichtliche Medicin Bd. XLIV. 1886.

5) Maly's Jahresbericht für 1898. S. 136.

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & | & | \\ | & NCH_3 & CH_2 \\ | & | & | \\ CH_2 - & CH - & CH_2 \end{array}$$

und zerfallen beim Kochen mit Säuren beide in einen basischen Antheil und eine Säure. Das Atropin in

$$\begin{array}{lll} CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & | & | \\ | & NCH_3 & CHOH \\ | & | & | \\ CH_2 - & CH - & CH_2 \end{array} \qquad \begin{array}{l} \quad CH_2OH \\ \quad | \\ C_6H_5 - CH - COOH \end{array}$$

Tropin und Tropasäure

Das Cocain in

$$\begin{array}{llll} CH_2 - & CH - & CH - & COOH \\ | & | & | & \\ | & NCH_3 & CHOH & \\ | & | & | & \\ CH_2 - & CH - & CH_2 & \end{array} \qquad C_6H_5 - COOH \qquad CH_3OH$$

Egonin, Benzoesäure und Methylalkohol.

Wie ersichtlich, ist das Tropin ein Alkohol des Tropans (Tropanol), das Ecgonin eine Alkoholcarbonsäure desselben. Die Zersetzung des Cocains erfolgt ungemein leicht und wird theilweise schon durch kochendes Wasser hervorgerufen, hingegen ist das Atropin weit resistenter.

Danach erscheint ein analoges Schicksal des Cocains und Atropins im Thierkörper nicht unwahrscheinlich und für den Fall der Richtigkeit der Glasenap'schen Angaben über das Auftreten von Ecgonin im Harne nach Cocaindarreichung, die Möglichkeit einer Ausscheidung von Tropin bei der Atropinvergiftung nicht ausgeschlossen.

Zur Entscheidung dieser Frage wurde zunächst der Umfang der Zersetzung der in Rede stehenden Alkaloide im Thierkörper festgestellt.

Die von uns zur quantitativen Alkaloidbestimmung verwendete Methode besteht im Wesentlichen in einer dem besonderen Falle angepassten Stas-Otto'schen Isolirung und einer Gordin'schen[1]) Titration. Es ist zweckmässig, der Ausschüttelung eine Bleizuckerfällung vorangehen zu lassen, und unerlässlich, alle Destillationen wässeriger oder alkoholischer Lösung im Vacuum bei einer 60^0 nicht überschreitenden Temperatur vorzunehmen. Das Gordin'sche

1) H. M. Gordin, Eine einfache Methode, salzbildende Alkaloide unter Anwendung von Phenolphthalein als Indicator zn bestimmen. B. B. XXXII. 1899. S. 2873.

Verfahren beruht auf der von Gordin gefundenen Thatsache, dass die Verbindungen der Alkaloide mit dem Meyer'schen und Wagner-schen Reagens zwar wechselnde Zusammensetzungan haben, dass aber bei der Reaction stets eine der Alkaloidmenge äquivalente Säuremenge gebunden wird. Gordin löst die zu messende Alkaloidmenge in einem bestimmten Volumen Salzsäure von bekanntem Titer, fällt das Alkaloid mit dem Wagner'schen oder Meyer'schen Reagens, bringt das Flüssigkeitsvolumen auf 100 und bestimmt in einem aliquoten Theile des Filtrates den Säureüberschuss mit eingestellter Natronlauge. Die Vortheile dieser Fällung der Alkaloide liegen darin, dass die Endreaction mit grösserer Schärfe beobachtet werden kann als bei der directen Alkaloidtitration.

Demgegenüber besteht der Nachtheil, dass die unvermeidlichen Titrationsfehler, wegen der Umrechnung auf das ursprüngliche Volumen, schon bis zu einem Milligram Alkaloid und darüber ausmachen. Gordin hat demgemäss in der seiner Arbeit beigegebenen Tabelle die Resultate nur bis zur 3. Decimalstelle ausgerechnet, und die Differenzen zwischen den durch Titration und durch Wägung gewonnenen Werthen betragen bis zu 4 Milligrammen. In unserem Falle ergab sich anfangs noch weiters eine Schwierigkeit, als durch das Ausschütteln mit Chloroform eine Summe von basisch reagirenden Stoffen aus normalem Kaninchen- und Hundeharn abgeschieden wurden, die die Titrationsergebnisse zu hoch ausfallen lassen mussten. Da es anfangs nicht gelang, dieselben zu entfernen, so wurde ihre Menge durch eine Reihe von Bestimmungen für das Tagesharnquantum ermittelt, um den so erhaltenen Normalwerth bei der Berechnung der Alkaloidmenge zu berücksichtigen. Wir verwendeten stets die 24 stündige Harnmenge. Diese Bestimmungen ergaben für Kaninchen- und Hundeharn folgende Werthe.

Normalen Hundeharn.

Menge	Basische Stoffe des Chloroformextractes in $\frac{N}{20}$ HCl
165	0,79 ccm
115	1,12 =
260	1,98 =
Mittel:	1,3 ccm $\frac{N}{20}$ HCl

Normaler Kaninchenharn.

Menge	Basische Stoffe des Chloroformextractes entsprechend $\frac{N}{20}$ HCl
25	0,77 ccm
29	1,30 „
53	1,01 „
36	1,87 „
Mittel:	1,24 ccm $\frac{N}{20}$ HCl

Später gelang es uns durch Verwendung von Bicarbonat zum Freimachen der Basen und durch abwechselndes Ausschütteln mit Benzol und Chloroform die Alkaloide frei von diesen Stoffen abzuscheiden, resp. aus normalem Harn Extracte zu gewinnen, die kein Säurebindungsvermögen besassen, wodurch dann jede Correctur überflüssig wurde, ein Verfahren, das fortan bei quantitativen Alkaloidbestimmungen im Harn wird benutzt werden können.

Wir verfuhren also wie folgt: der Harn oder die in der Kälte hergestellten alkoholischen Organ- oder Fäcesauszüge wurden, nachdem diese durch Abdestilliren des Alkohols im Vacuum in wässerige Lösungen übergeführt worden waren, mit Bleizucker gefällt, das Volumen abgelesen und filtrirt. Das Filtrat wurde durch Einleiten von Schwefelwasserstoff vom Bleiüberschusse befreit und der absorbirte Schwefelwasserstoff durch einen Luftstrom entfernt. Von dem Filtrate vom Schwefelblei wurde ein möglichst grosser aliquoter Theil im Vacuum eingeengt, hierauf in einen Schütteltrichter gespült, mit Natriumbicarbonat bis zur alkalischen Reaction versetzt und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt, die vereinigten Benzolauszüge im Vacuum eingeengt und nun mit schwefelsäurehaltigem Wasser geschüttelt. So erhielten wir eine fast ungefärbte, wässerige Lösung des Alkaloidsulfates. Dieselbe wurde wieder mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Dieser Chloroformauszug, bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet, hinterliess das Cocain in schönen ungefärbten Krystallen, das Atropin als durchsichtigen, farblosen Lack. Diese Rückstände wurden in 30 ccm $\frac{N}{20}$ HCl gelöst und das Cocain mit dem Meyer'schen, Atropin mit dem Wagner'schen Reagens gefällt, das Volumen auf 100 aufgefüllt und die Flüssigkeit kräftig geschüttelt, wodurch sich die Niederschläge zusammenballen und in der klar gewordenen Flüssigkeit zu Boden

sinken. In 50 ccm des Filtrates wurde der Säureüberschuss mit $\frac{N}{20}$ NaOH bestimmt; war die Fällung mit dem Wagner'schen Reagens vorgenommen worden, so wurde die Flüssigkeit vorerst durch Thiosulfat entfärbt. Die erhaltene Ziffer, auf das ursprüngliche Volumen umgerechnet, ergab den Alkaloidgehalt in Cubikcentimetern $\frac{N}{20}$ HCl. Durch vorhergehende Titration reinen Atropins und Cocains hatten wir den Wirkungswerth der verwendeten Säure dahin festgestellt, dass 1 ccm derselben entspreche: 0,0129 Atropin oder 0,0135 Cocain. Mit diesen Zahlen wurden die erhaltenen Cubikcentimeter Säure multiplicirt, um die abgeschiedenen Alkaloidmengen in Grammen auszudrücken.

Die Brauchbarkeit dieser Methode prüften wir in der Weise, dass dem verschiedenen Untersuchungsmaterial gewogene Alkaloidmengen oder bestimmte Volumina titrirter Alkaloidlösungen zugesetzt und wieder bestimmt wurden. Die Resultate waren folgende:

Untersuchungsmaterial	Zugesetzte Alkaloidmenge in g	Gefunden in g	in Procenten
70 ccm Hundeharn	0,089 Cocain	0,091	102,2 Proc.
75 = =	0,089 =	0,093	104,4 =
130 = =	0,084 =	0,078	92,8 =
117 g aufgekochte Hundeleber	0,089 =	0,082	92,2 =
30 ccm Kaninchenharn	0,087 =	0,082	94,2 =
27 = =	0,061 =	0,052	85,2 =
325 = Hundeharn	0,332 =	0,306	92,1 =
200 = =	0,166 =	0,166	100,0 =
200 = =	0,166 =	0,156	93,9 =
100 = =	0,085 Atropin	0,087	102,4 =
100 = =	0,085 =	0,083	97,6 =

Im Mittel wurden somit von zum Harn zugesetztem Cocain 95,1 Proc., vom Atropin 100 Proc. wiedergefunden, Befunde, die die Benützung des Verfahrens zu physiologischen Zwecken gestatten.

Was nun die Ausscheidung der verabreichten Alkaloide anlangt, so erfolgt dieselbe lediglich durch die Nieren [1]), und zwar in folgendem Umfange:

1) Die wiederholte Untersuchung von Magen- und Darminhalt auf die Alkaloide ergab stets negative Resultate (s. auch Bongers, Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 434).

I. Cocainversuche.

Thier	Verabreichte Menge in g	Ausgeschied. Menge in 48 Stunden nach der subcutanen Injection in g	Procente
6670 g Hund	0,268 (in 3 Dosen)	0,030	11,9 Proc.
17000 = =	0,268	0,000	0 =
17000 = =	0,312 (in 2 Dosen)	0,006	1,9 =
8700 = =	0,089	0,006	6,8 =
8700 = =	0,089	0,002	2,2 =
8700 = =	0,089	0,011	12,3 =
8700 = =	0,089	0,006	6,8 =
8700 = =	0,089	0,000	0 =
3400 = Kaninchen	0,446	Θ	—
2800 = =	an drei Tagen je 0,089	stets Θ	—

Demnach scheidet der Hund von den gereichten, kräftig toxisch wirkenden Dosen durchschnittlich 5,1 Proc., Kaninchen, die selbst Gramme Cocain ohne Erscheinungen zu bekommen vertragen, gar nichts aus.

Ich möchte hier noch hervorheben, dass sowohl das 5. Versuchsthier der Tab. I, das durch 5 aufeinanderfolgende Tage, sowie ein anderes, durch 12 Tage mit einer kräftig toxisch wirksamen Dosis gefütterte Thier im Verlaufe dieser Zeit nicht eine Spur einer Gewöhnung an das Gift äusserten. Mit Rücksicht auf die Beobachtung von Faust[1]), der zur Erklärung der Gewöhnung an Morphin die nachgewiesene Zunahme der Oxydationsfähigkeit des Organismus diesem Gift gegenüber heranzieht, ist es bemerkenswerth, dass das Cocain, das ebenfalls zur Gewöhnung und zu einer dem Morphinismus homologen chronischen Intoxication führen kann, schon nach der ersten Injection zum grössten Theile zersetzt wird: die Gewöhnung an Cocain könnte demnach wohl in einer Abschwächung und Aenderung der Reactionsfähigkeit nervöser Elemente seinen Grund haben.

II. Atropinversuche.

Thier	Verabreichte Menge	Ausgeschied. Menge	Procente
5800 g Hund	0,170	0,098	57,6 Proc.
5800 = =	0,180	0,048	26,6 =
6500 = =	0,170	0,029	17,0 =
		Im Durchschnitte:	**33,4** Proc.

1) Faust, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. S. 217.

Hier sei noch der Resultate eines Versuchscyclus' gedacht, wo ich Cocain zu überlebenden Organen (Leber-, Muskelbrei) hinzufügte und nach vierstündiger Motorschüttelung wieder bestimmte: immer fand ich den grössten Theil der zugesetzten Alkaloids (rund 80 %) wieder, ein Befund, der die eben beschriebene Cocainzersetzung als vitale kennzeichnet.

Die bei der Gordin'schen Titration erhaltenen Alkaloïdniederschläge wurden mit feuchtem Silberoxyd zersetzt und aus dem Filtrat nach Alkalizusatz die Alkaloide durch Chloroform noch einmal, behufs Identificirung, rein erhalten. Letztere geschah bei Cocain durch Feststellung seiner anästhetischen Wirkung auf die Cornea und Zunge, bei Atropin durch Feststellung seiner lähmenden Wirkung auf den Herzhemmungsapparat am mit Muskarin vergifteten Frosch, bei Atropin ausserdem durch die Vitali'sche Farbenreaction.

Dass das nicht wiedergefundene Cocain nicht etwa in der Leber zurückgehalten werde, davon überzeugten wir uns dadurch, dass bei einem mit der eben tödtlichen Gabe vergifteten Hunde unmittelbar nach dem $^1/_2$ Stunde später erfolgten Tode der Cocaïngehalt der Leber bestimmt wurde. Dieser fand sich nicht grösser, als einer gleichmässigen Vertheilung des Giftes im Organismus entsprach.

5800 gr Hund erhielt 0,3744 Coc. pur.
in 183 gr Leber wurden gefunden: 0,008 Coc. pur.

Der zweite Theil meiner Untersuchungen galt der Auffindung etwa ausgeschiedenen Ecgonins beziehungsweise Tropins.

Der Nachweis des Ecgonins im Harne ist nicht leicht. Es ist in keinem flüchtigen Lösungsmittel löslich, und die einzige genügend empfindliche Reaction ist die vieldeutige Phosphorwolframsäurefällung. Es blieb also nichts anderes übrig als den Harn von allen Stoffen zu befreien, die mit Phosphorwolframsäure reagiren, ausserdem musste für diese Untersuchungen die Bleizuckerfällung unterbleiben, weil die Gegenwart von Essigsäure die Fällung des Ecgonins mit Phorphorwolframsäure verhindert. Dieser Forderung wurde folgendermaassen genügt. Der Harn wurde zur Syrupdicke eingedampft, mit verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und mit Phosphorwolframsäure gefällt. Der Niederschlag auf einem Filter gesammelt, mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und auf dem Wasserbade mit Barythydrat zersetzt, das Filtrat mit Schwefelsäure gefällt, filtrirt und mit Mercurinitrat versetzt, der Niederschlag abfiltrirt und die Lösung durch Schwefelwasserstoff von Quecksilber befreit. So erhielten wir aus 300 ccm Hundeharn eine fast ungefärbte Flüssigkeit, die gegen Phosphor-

wolframsäure nicht mehr reagirte, wogegen 300 ccm Harn mit 0,05 Ecgon. versetzt eine voluminöse Fällung zeigten, aus welcher das Ecgonin durch Barytzersetzung krystallinisch erhalten wurde.

Zur Erkennung des Tropins wurde sein Verhalten benützt, aus seinen mit Bicarbonat versetzten Salzlösungen durch Benzol nicht ausschüttelbar zu sein, wohl aber nach dem Versetzen mit Ammoniak durch Chloroform. Auf diese Weise liess sich vorhandenes Tropin von Atropin trennen und mittels Jodjodkalium nachweisen.

In dieser Weise wurden die von den unzersetzten Alkaloiden befreiten Harne untersucht. Das Resultat war ein negatives. Weder liess sich nach Cocaindarreichung Ecgonin nachweisen, noch konnte bei der Atropinvergiftung Tropin im Harne nachgewiesen werden. Auch bei Ecgoninfütterung fand ich dieses im Harne nicht wieder.

Wir gelangen demnach zu folgendem Ergebniss: Cocain und Atropin verhalten sich im Thierkörper insofern analog, als beide eine weitgehende Zersetzung erleiden. Das Atropin jedoch in viel geringerem Maasse. Von Cocain werden im Mittel 5 Proc., von Atropin 33 Proc. unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Das Kaninchen zersetzt das Cocain vollständig. Ecgonin oder Tropin als Zersetzungsproducte des Cocains bezw. Atropins werden in nachweisbaren Mengen nicht ausgeschieden.

In Anbetracht der engen Beziehungen des N-Methylgranatonins (Pseudopelletierin)[1]

$$\begin{array}{ccc} CH_2 - & CH - & CH_2 \\ | & | & | \\ CH_2 & NCH_2 & CO \\ | & | & | \\ CH_2 - & CH - & CH_2 \end{array}$$

zum Tropan möchte ich zum Schlusse noch erwähnen, dass ein Hund, der einen Granatrindenextract mit einem Gesammtalkaloidgehalte entsprechend 16,34 ccm $\frac{N}{10}$ HCl per os erhalten hatte, in den folgenden 24 Stunden einen völlig alkaloidfreien Harn ausgeschieden hat.

1) s. Brühl — Hjelt — Aschan, „Die Pflanzenalkaloide“. 1900. S. 442.

IX.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe. Nr. 14.

Ueber die entzündungswidrige Wirkung ätherischer Oele.

Von

Doc. Dr. Rudolf Winternitz.

Die Gruppe der ätherischen Oele enthält vielfach zu Heilzwecken verwendete, zum Theil sehr wirksame, fast niemals für den Organismus ganz gleichgiltige Stoffe. Subcutan oder per os (auch wohl durch die Einathmung) eingeführt, rufen die meisten Terpene allgemeine und örtliche Wirkungen hervor. Von ersteren sind Beeinflussung des Nervensystems, der Temperatur, der Leucocytenzahl und antifermentative Wirksamkeit zu nennen. Oertlich vermögen sie alle Grade der Reizung von einfacher Hyperämie bis zur Eiterung und Nekrose zu bewirken.

Auch entfernt vom Orte ihrer Einführung u. z. in den Ausscheidungsorganen bewirken terpenhaltige Stoffe, vielleicht deren Umwandlungsproducte Reizung und hiermit qualitative und quantitative Aenderungen der betreffenden Ausscheidungen, so z. B. des Harns.

Seit langem werden nun bei Erkrankungen des Urogenital- und Respirationstractes, welchen die Bildung reichlichen eitrigen Exsudates und Neigung chronisch zu werden eigenthümlich ist, aetherische Oele, wie Terpentinöl (Terpinhydrat), Santalöl, Copaivbalsam und Cubebenpräparate angewendet.

Das Urtheil zahlreicher Beobachter über den Nutzen derselben ist nicht einheitlich, doch ist es ein im Allgemeinen günstiges, häufig sehr günstiges. Coupirend auf den Krankheitsverlauf wirken die

ätherischen Oele nicht, vielmehr kann einerseits die Erkrankung auch trotz ihrer Einwirkung geraume Zeit weiterbestehen, andererseits kann auch ohne sie jener Grad von Gesundheit erzielt werden, wie er bei ihrer Einverleibung eintritt. Dass Heilung aber ceteris paribus bei letzterer häufiger und rascher eintritt, lehrt die Beobachtung grösserer Reihen von Fällen. In welchem Stadium der Eiterung, ob im acuten oder chronischen, die Mittel anzuwenden seien, und welches der directe Effect der Medication sei, ob eine Verflüssigung oder eine sofortige Verminderung der Eiterabsonderung, darüber bestehen Meinungsverschiedenheiten. Ueberhaupt ist es wunderlich, dass wir bei der so häufigen Verwendung der ätherischen Oele einen objectiven von den eigenthümlichen Verhältnissen des Einzelfalls und der subjectiven Anschauung des Arztes unabhängigen Ausdruck ihrer Heilwirkung bisher nicht besitzen.

Auch bezüglich der Erklärung der Wirkungsweise der ätherischen Oele sind manche Lücken auszufüllen: die früher hervorgehobenen Eigenschaften derselben u. z. namentlich die antiseptische und local reizende Wirksamkeit werden besonders zur Erklärung herangezogen. Zweifellos entfalten Terpene und verwandte Stoffe eine stark antiseptische Wirkung und muss diese bei directem Contact der betreffenden Substanzen mit Mikroorganismen oder Geweben, in welchen letztere vorhanden sind, zur Geltung kommen. In dieser Richtung habe ich in einer Reihe eigener, nicht veröffentlichter Versuche, die ich bereits 1889 auf der Klinik von Herrn Geheimrath Professor Neisser in Breslau angestellt habe, folgende Erfahrungen gemacht. Bewahrt man Harn, namentlich sterilisirten, in breiten, offenen Eprouvetten innerhalb geschlossener Glaskammern, in welchen auch Schälchen mit Ol. Santali, Bals. Copaivae, oder Ol. Terebintinae aufgestellt sind, so bleibt der Harn durch etliche Tage frei von Fäulniss. Bei Einathmung von Terpentindämpfen ist demnach eine antiseptische Wirkung auf der bacteriell erkrankten Schleimhaut der Respirationswege zu erwarten. Ob aber den im Körper entstehenden Umwandlungsproducten und den in die Ausscheidungen gelangenden ätherischen Oelen eine gleichbedeutende Eigenschaft zukommt, ist über einige gröbere Thatsachen hinaus bisher noch nicht festgestellt. Letztere beschränken sich auf die auch von mir bestätigte Beobachtung, dass Harne von Personen, welche Ol. Terebint., Ol. Santal., Bals. Copaiv. eingenommen haben, stärker sauer sind und länger die saure Reaction bewahren, sowie viel langsamer faulen, als die Harne nicht behandelter Personen. Diese gewiss als antifermentativ zu deutende Eigenschaft ist bisher quantitativ nicht gemessen worden. Oppen-

heim giebt an, dass Gonokokken durch Copaiva-urin abgetödtet werden. Demgegenüber sind Beobachtungen erhoben worden, — Valentin bei C. Posner — welche lehren, dass die nach stomachaler Aufnahme von Ol. Santali gelieferte Harne für Gonokokken und andere in der Harnröhre vorkommende Mikroorganismen einen guten Nährboden abgeben; auch meine Versuche haben ergeben, dass nach Verabreichung von Bals. Copaiv. in Tagesdosen bis zu 6 g die betreffenden Harne nach entsprechender Mischung mit Gelatine oder Agar einerseits die gleichzeitig mit dem Harne entleerten (nicht weiter bestimmten) Mikroorganismen in zahlreichen Colonien, andererseits auch zugesetzte Bacterien, wie Mikrococcus ureae, Staphylococc. pyog. alb. und aur., Mikrococc. prodig., Bac. choler. wachsen liessen, wenn auch anfänglich etwas langsamer als die gleichzeitig geimpften normalen Controllharne.

Diese Thatsachen lassen es jedenfalls in Zweifel ziehen, ob die Sekrete bei ihrem Verweilen auf der erkrankten Schleimhaut, z. B. der Harn in der Harnröhre eine beträchtliche antibacterielle Wirksamkeit auf die in der Schleimhaut selbst vorhandenen Mikroorganismen ausüben; doch soll hiermit keineswegs in Abrede gestellt werden, dass eine derartige Wirksamkeit vom Blute resp. der Gewebsflüssigkeit aus, die in stetigem und weit innigerem Contacte mit den Krankheitserregern stehen, denkbar ist.

Auch was die Reizwirkung der ätherischen Oele betrifft, scheint die allgemeine Auffassung sich vorwiegend mit dem sichtbaren Ausdruck derselben, d. i. einer Steigerung der Expectoration und Diurese zu begnügen.

Der Werth dieser letzteren Vorgänge, welche eine Entlastung der erkrankten Schleimhaut von aufgelagertem Sekret und gleichzeitige Eliminirung von im Sekrete befindlichen Mikroorganismen bedeuten, ist nicht anfechtbar.

Darüber hinaus muss aber noch ein günstiger Einfluss der ätherischen Oele auf den entzündlichen Vorgang bestehen, da andere Expectorantia und Diuretica den gleichen Effect nicht zu haben scheinen. Auch hier wendet sich das Interesse der Frage zu, ob nicht der Angriffspunkt der Heilwirkung in Vorgängen zu suchen sei, welche im erkrankten Gewebe selber sich abspielen.

I.

Um die Fragen bezüglich eines messbaren Einflusses der ätherischen Oele auf den Ablauf von Entzündungsvorgängen und einer Erklärung ihrer Wirksamkeit zu beantworten, suchte ich bei Thieren,

welche ich mit ätherischen Oelen fütterte, Entzündungen hervorzurufen. Ich vermied bacterielle Entzündungen, da gewisse, schwerer zu übersehende Einflüsse, wie Raschheit der Vermehrung der Mikroorganismen und hiermit der Reizstoffmenge, weiter die Verschiedenheit in der Virulenz der Culturen oder in der Empfänglichkeit der Einzelthiere, die Versuchsresultate hätten trüben können.

Zur Erzielung von Eiterungen wurden wässrige Emulsionen von Aleuronat gewählt, welche ich mittelgrossen Kaninchen und Hunden in die Pleurahöhle (bei den ersten Versuchen links, später immer rechts) injicirte. Flüssigkeit und Injectionsspritze wurden durch Auskochen resp. trockene Hitze sterilisirt, die Einstichstelle an einem Intercostalspatium der Achsellinie nach Depilation mit Schwefelcalcium mit dem Thermocauter versengt.

Da sich das Aleuronat leicht zu gröberen Häufchen ballt und die Canüle verstopft, so wurde es noch im trockenen Zustande sorgfältig verrieben, übrigens die Emulsion direct vor der Injection gehörig geschüttelt.

Die Canüle war 6 mm unterhalb der Spitze mit einem kleinen Ring versehen, um ein tieferes Eindringen d. i. eine Verletzung der Lunge zu verhüten.

Sie wurde ohne Spritze vorgestossen, durch ein an ihr Ansatzende vorgehaltenes brennendes Zündhölzchen wurde der entstandene Pneumothorax sichergestellt und hierauf erst wurden 1 bis 3 Spritzen (à 7 ccm) Aleuronatemulsion injicirt. Nach der Injection wurde die Einstichöffnung abermals mit dem Spitzenbrenner versengt.

Binnen wenigen Stunden nach einer solchen Injection treten in einer oder beiden Pleurahöhlen Flüssigkeitsansammlungen auf, welche zahlreiche, grosse, einfach gekernte Leucocyten enthalten. Von Wundeiter sind diese Pleuraergüsse durch eine weniger gelbe Farbe, durch schleimigere Beschaffenheit und durch die eigenthümlichen Leucocyten unterschieden. Je nach der Menge des Injicirten und des entstandenen Exsudates wird letzteres nach 1—3 Tagen resorbirt, so dass dann nur die Bröckel des Aleuronatgemisches zurückbleiben können.

Die Sicherheit, mit welcher man diese Pleuraergüsse hervorrufen kann, und die Möglichkeit, den Entzündungsreiz abzustufen, liessen diese Injectionen zweckentsprechend erscheinen. Dennoch muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass mehrere Versuchsmängel, die nicht immer auszumerzen waren, wie Verstopfung der Canülen oder interpleurale Blutungen (durch Lungenverletzung entstanden), die Ergebnisse manchmal getrübt haben, — Mängel, welche wohl den absoluten Werth nachfolgender Zahlen, aber nicht das allgemeine Ergebniss der Versuchsreihe beeinträchtigen. Die bei einem Theil der Thiere, u. z. sowohl den Terpenthieren als den Controllkaninchen, auftretenden Lungenveränderungen, welche sich als Suffusionen, Verdichtungen ev. Infiltrationen darstellten, habe

ich nicht berücksichtigt, da ich annahm, dass ihr Auftreten und Verlauf jenem des jeweiligen Pleuraexsudates correspondiren.

Zu jedem Versuche wurden zwei Thiere verwendet, von denen das eine das ätherische Oel einigemal während der Versuchsdauer mit der Schlundsonde und weiters die Aleuronatinjection, während das Controllthier nur letztere erhielt.

Nach einer Zeit von 9 Stunden bis 3 Tagen wurden die Thiere — anfänglich durch Nackenschlag, der später wegen der Körpererschütterung vermieden wurde, — durch Verbluten getödtet, die Thoraxhöhlen beiderseits geöffnet, das vorhandene Exsudat aufgesaugt und gemessen. Sonstige Maassnahmen sind in den Versuchsprotokollen verzeichnet.

Versuchsstoffe waren Ol. Santal., Bals. Copaiv., Ol. Cubebar., Ol. Terebintin. (Terpinhydrat), Citral.

Ol. Santal.

1. Versuch. Kaninchen 1. 2200 g, erhält am 28. November $1/2$ ccm, 29. November 0,8 ccm, 30. November 1 ccm, 1. December 1 ccm des Oels und 6 ccm Aleuronatemulsion in die linke Pleura.

3. December getödtet (Nackenschlag); ungefähr 2,5 ccm Exsudat, (von hellerer Farbe als beim Controllthier) und einige eitrige Gerinnsel.

Kaninchen 2. (Controllthier).

1. December 6 ccm Aleuronat in die linke Pleura.

3. December getödtet: Reichlicheres und bedeutend trüberes Exsudat als bei 1. Die gleiche Menge des Exsudats von beiden Thieren zu 10 ccm 0,6 procent. Kochsalzlösung zugesetzt und geschüttelt gibt bei 2. ein weit beträchtlicheres Sediment.

2. Versuch. Kaninchen 2300 g schwer.
14. December $1/2$ ccm Santal
15. " 1 " "
16. " 1 " "
17. " 1 " " und 6 ccm Aleuronatemulsion in die Pleura.

Contollthier von derselben Grösse.
17. December 6 ccm Aleuronat.
18. December beide getödtet (Nackenschlag).
Das Santalthier hat nur einige kleine eitrige Gerinnsel und Aleuronbröckel im Pleurasack, die linke Lunge ist eingesunken und an ihrer Oberfläche blutig verfärbt; das Controllthier hat ungefähr 2 ccm eines trüben, eitrigen Exsudats und einige grössere Gerinnsel.

3. Versuch. Hund 1. 4750 g.
9. April $3/4$ ccm Santal.
10. April $3/4 + 3/4$ " " und 12 ccm Aleuronat in die rechte Pleura.

11. April $^{3}/_{4}$ + $^{3}/_{4}$ „ „
12. April 11 Uhr getödtet (Verblutung).

Hund 2 (Contollthier) 5200 g.
10. April 12 ccm Aleuronat in der rechten Pleura.
12. April getödtet.

Das Santalthier hat im Pleurasack (rechts) ziemlich reichliche, fibrinöse Adhaesionen, einzelne Aleuronatbröckel und 15 ccm eines leichtblutigen, flüssigen Exsudats; die Lungen lufthaltig; die linke Pleura ist vollständig frei.

Das Controllthier hat im Pleurasack rechts 21 ccm eines ebenso gegefärbten Exsudats; links trübes Exsudat von 10 ccm, zusammen 31 ccm Exsudat. Die Lungen beiderseits lufthaltig, aber blutreicher.

4. Versuch. Kaninchen 1. 1330 g.
15. Januar $^{3}/_{4}$ ccm Santal.
16. Januar 1 „ „
17. Januar 1 „ „
18. Januar 1 „ „
19. Januar 1 „ „ und Mittags 6 ccm Aleuronat in die rechte Pleura.
19. Januar Abends $^{1}/_{2}$ „ „
20. Januar Morgens $^{1}/_{2}$ „ „
20. Januar Mittags getödtet.

Kaninchen 2. 1510 g.
19. Januar die gleiche Menge Aleuronat; 20. Januar getödtet.

Bei dem Santalthier die rechte Lunge etwas comprimirt, weniger lufthaltig und etwa 1 ccm Exsudat, das nur wenig blutig ist.

Bei dem Controllthier ein Anstich der Lunge mit einem blutigen Infarct und viel reichlicheres blutig bräunliches Exsudat. Aus letzterem setzt sich ein dicker graubrauner zumeist aus Leucocyten bestehender Kuchen ab, der etwas blutig bräunliche (seröse) Flüssigkeit auspresst.

5. Versuch.

	Kaninchen 2820 g	Controllthier 2640 g
3. Februar	$^{3}/_{4}$ ccm. Santal	
4. Februar	$^{3}/_{4}$ „ „	
5. Februar	2 „ „	
	und zwar 1 ccm Morgens	
	1 „ Abends	
	7 h. Abends erhalten beide Thiere 6 ccm Aleuronat	
6. Februar	2 „ Santal	
7. Februar	12 h. Mittags verendet.	7. Februar getödtet.

Das Santalthier zeigt Trübung der Pleura und des Pericards und etwa $3^{1}/_{2}$ ccm bis 4 ccm eines ziemlich dicken, trüben Secrets. Beim Oeffnen des Thorax kam etwas Blut mit, das den Rest stark verfärbt. Lunge zurückgesunken, suffundirt, die Lunge der andern (rechten) Seite eher gebläht, aber auch hyerämisch; rechte Pleura ohne Exsudat.

Das Controllthier hat in beiden Pleurasäcken ein reichlicheres, serös

trübes Exsudat, im ganzen 14—15 ccm, sowie einige sulzig eitrige Gerinnsel. Die Lungen erscheinen annähernd normal.

6. Versuch.

Hund 5650 g — Hund 6600 g (Controllthier)

2. April $^1/_2$ ccm Santal
3. April Vorm. $^3/_4$ „ „
6 h. Nachm. $^3/_4$ „ „
5 h. 40 m. beide Thiere 12 ccm Aleuronat.
4. April 9 h. Vorm. $^3/_4$ ccm Santal
5 h. Nachm. $^3/_4$ „ „
5. April beide getödtet.

Das Santalthier hat auffallend trockene Lungen, im rechten Pleurasack 5 ccm eines blutig fibrinösen Exsudats.

Die Lungen des Controllthieres sind blutreich, lufthaltig, an vielen Stellen blutig suffundirt. In der rechten Pleura ein reichliches 30 ccm betragendes blutiges Exsudat, an der oberen Hälfte des Pleurasackes einige fibrinöse Gerinnsel.

(Beide Thiere waren durch Chloroforminjection ins Herz getödtet worden, weshalb das Ergebniss der linken Pleurahälfte nicht angeführt wird.)

Bals. Copaivae.

7. Versuch.

Kaninchen 1. 1700 g — Controllthier 2100 g

17. December $^1/_2$ ccm Copaiv.
18. December 1 „ „
19. December 1 „ „
20. December 1 „ „
21. December 1 „ „ und 6 ccm Aleuronat; letzteres ebenso beim Controllthier.

22. December beide Thiere getödtet (23—24 Stunden nach der Injection).

Bei dem Copaivthier findet sich an dem Ueberzuge der linken Lunge eine kleine etwa 2 ccm grosse, blutige Suffusion und weiter einzelne Aleuronflocken, sowie ungefähr $^1/_4$ ccm röthlichen, trüben Secrets im Brustfellsack. Die Nieren erscheinen auffällig stärker bräunlich gefärbt (Rinde) als beim Controllthier und blutarm.

Beim Controllthier ist $4^1/_2$—5 ccm eines röthlichen, trüben, dicken Secrets im Pleurasack. Die Nieren erscheinen einfach hyerämisch.

Ol. Cubebarum.

8. und 9. Versuch. (Doppelversuch).

Versuchsthiere:		Controllthiere:	
1. Kaninchen 1950 g,	2. Kan. 1860 g	1. Kaninchen 2270 g,	2. Kan. 1810 g
4. Jan. Abends 10 Tropf. Ol. cubeb.;	ebenso		
5. Jan. „	„	„	„
6. Jan. Vorm.	„	„	„
7. Jan. „	„	„	„

12 Uhr Mittags bekommen alle Thiere eine Aleuronatinjection in die Pleura.

7. Januar Abends 10 Tropfen Ol. cubeb.; ebenso
8. Januar Vormittags „ „ „
Abends „ „ „
9. Januar 10 1/2 Uhr Vormittags werden alle Thiere getödtet.

Das 1. Cubebenthier hat 4 1/2 ccm Exsudat, das 2. hat 4 ccm Exsudat;
Das 1. Controllthier hat 16 3/4 „ „ „ 2. „ 6 1/2 „ „

Ol. terebinth. pur. (rectif.)

10. Versuch.

Hund 8200 g Controllthier 7450 g.

1. Mai 9 h. Vorm. 5 gtts. ol. tereb.
2. Mai 11 h. „ erhalten beide Thiere 13 ccm Aleuronat in die rechte Pleura;
Vorm. 10 gtts.
Nachm. 10 „ ol. tereb.
3. Mai zweimal 5 „ „ „
4. Mai 11 h. beide Hunde getödtet.

Die Exsudatmenge beträgt bei dem Terpentinthier 24 ccm, bei dem Controllthier 80 ccm.

11. Versuch.

Hund 6150 g Controllthier 8100 g

15. Mai 10 gtts. ol. tereb.
16. Mai 5 „ „
17. Mai Vorm. 10 gtts. ol. tereb. u. 13 ccm Aleuronat; ebenso letzteres beim Controllthier.
Nachmittags 5 gtts. ol. tereb.
18. Mai Vormittags 10 „
Nachmittags 10 „
19. Mai 5 h. Nachmittags beide Hunde getödtet.

Das erste Thier hat 27 ccm eines etwas blutigen Exsudats; das Controllthier 90 ccm eines weniger blutigen Exsudats. Die Lungen beider Thiere im Allgemeinen lufthaltig, stellenweise etwas zähe (splenisirt).

12. und 13. Versuch. (Doppelversuch).

Terpenthiere			Controllthiere
	1. Kaninchen 2230 g,	2. Kaninchen 2020 g	1. Kaninchen 2270 g, 2. Kaninchen 1810 g
4. Jan.	ol. tereb. 10 Tropf.	10 Tropf.	
5. Jan.	Abends „ „	„ „	
6. Jan.	Vorm. „ „	„ „	
7. Jan.	Vorm. „ „	„ „	

12 Uhr 14 ccm Aleuronatinjection bei allen Thieren.

7. Jan.	Abends 10 Tropf.	10 Tropf.	
8. Jan.	Vorm. „ „	„ „	
	Abends „ „	„ „	

9. Jan. 10½ Uhr Vormittags werden alle Thiere getödtet.

Von den Terpentinthieren hat das 1. 7 ccm Pleuraexsudat; das 2. 3 ccm Exsudat; von den Controllthieren hat das 1. 16¾ ccm Pleuraexsudat; das 2. 6½ ccm Exsudat.

Terpinhydrat (2 g: 100 Aq. destill.).

14. und 15. Versuch. (Doppelversuch).

Versuchsthiere	Controllthiere
1. Kaninchen 2090 g, 2. Kaninchen 2010 g	1. Kaninchen 2000 g, 2. Kaninchen 1700 g

17. Dec. Vorm. 10 ccm Terpinhyd.; ebenso
Nachm. „ „ „
18. Dec. Vorm. „ „ „
Nachm. „ „ „
(Mittags bekommen alle Thiere eine intrapleur. Aleuronatinjection (14 ccm.)
19. Dec. zweimal je 10 ccm Terpinhydratlösung (beide Kaninchen).
20. Dec. alle Thiere getödtet.

Das 1. Terpinhydratthier hat 12 ccm Exsudat; das zweite 3 ccm.
Das 1. Controllthier „ 8 „ „ das zweite 23 „

Weiter wurden Citral und, von Nichtterpenen, Vanillin und zimmtsaures Natron in gleicher Weise versucht, doch hat sich bei diesen Stoffen ein sicherer bemerkenswerther Unterschied in den Mengenverhältnissen der Exsudate gegenüber den Controllthieren nicht ergeben.

Zusammenstellung der Versuchsresultate.

Versuchs-Nr.	Gereichte Substanz	Exsudatmenge (in ccm) des behandelten	Exsudatmenge (in ccm) des Controllthieres
1	Ol. Santati 3¼ ccm	2,5	mehr
2	„ 3½ „	einige Eitergerinnsel	2
3	„ 3¾ „	15	31
4	„ 5¾ „	1	viel reichlicher
5	„ 5½ „	4	15
6	„ 3½ „	5	30
7	„ 4½ „	¼	4½
8 }	Ol. cubeb. gtts. 70	4½	16¾
9 }	„ „ „ 70	4	6½
10	Ol. terebinth. 35 gtts.	24	80
11	„ „ 50 „	27	90
12 }	„ „ 70 „	7	16¾
13 }	„ „ 70 „	3	6½
14 }	Terpinhydrat 1,2 g	12	8
15 }	„ 1,2 g	3	23
16	Ol. Santali	23	28

Die voranstehenden sowie einzelne der nachfolgenden Versuche, deren Hauptresultate ich in nebenstehender Tabelle zusammengefasst habe, lehren, dass bei Thieren, welchen kleine Mengen gewisser

ätherischer Oele, wie Ol. Santal., Bals. Copaiv., Ol. Cubebar., Ol. Terebint. (Terpinhydrat) per os einverleibt worden waren, künstlich hervorgerufene Entzündungen im Allgemeinen eine geringere Eitermenge lieferten, als bei den Controllthieren.

II.

Zur Deutung voranstehender Befunde sind mehrere Fragen zu erörtern. Erstens: Betrifft die Verminderung der Exsudation alle Bestandtheile des Exsudates oder nur die flüssigen, so dass das spärlichere Exsudat der Versuchsthiere eingedickter und gleichzeitig zellreicher als das bei den Controllthieren wäre.

Die Beantwortung ist in folgenden Zahlen enthalten, welche im oben mitgetheilten 1. Terpentinversuch gewonnen worden sind.

Von den in diesem Versuch gefundenen Exsudatmengen wurden je 10 ccm bei 100° C getrocknet und gewogen. Das Trockengewicht derselben beträgt beim Terpentinthier 0,5249 g, beim Controllthier 0,5452 g. Daraus geht hervor, dass die Menge und nicht die Concentration des Exsudats durch das ätherische Oel vermindert worden ist. Das gleiche Resultat ergab eine Sedimentprobe, bei welcher die beiden Exsudate mit Chloroform geschüttelt und hernach in Maassgläsern durch 30 Stunden stehen gelassen wurden. Bei beiden Schichtproben verhielt sich dann Sediment zur überstehenden Flüssigkeit ungefähr wie 1 : 7 (u. z. bei dem Terpentinthier wie 4 : 27, beim Controllthier 12 : 85). Es lag nahe, durch eine Zählung der Leucocyten in den Exsudaten zu einem exacten Resultate gelangen zu wollen. Doch wäre bei der rasch eintretenden Gerinnung der Exsudate und den in letzteren gleich von vornherein vorhandenen Gerinnseln das Resultat mit zu grossen Fehlern behaftet gewesen.

Eine zweite Frage, die sich erhebt, lautet: In welchem Momente tritt die Verminderung der Exsudate ein, ist die geringere Menge Folge geringerer Bildung (Entzündung) oder rascherer Aufsaugung der Exsudate?

Um diese Frage zu lösen, müsste man völlig reizlose und doch schwerer resorbirbare Stoffe injiciren, solche standen mir aber nicht zu Gebote.

Indessen lassen sich aus meinen Versuchen doch mehrere Anhaltspunkte zur Beantwortung heranziehen.

Dass die Exsudation eine geringere sei, geht daraus hervor, dass schon am Ende des ersten Tages, wo die entzündlichen Vorgänge über die resorptiven überwiegen, die gefundenen Eitermengen bei den Terpenthieren kleiner als bei den Controllthieren waren.

Auch der folgende Versuch, bei welchem statt Aleuronat Pleuraexsudat selber als Injectionsflüssigkeit verwendet wurde, lehrt dasselbe.

16. Versuch.

Kaninchen 1. 1720 g. Controllthier 1600 g

19. Mai $^1/_4$ ccm Santal
20. Mai $^1/_4$ „ „
21. Mai Vormittags $^1/_4$ „ „
Nachmittags $^1/_4$ „ „
21. Mai Vormittags bekommen beide Thiere je 13 ccm des Exsudats, das von einem Controllaleuronthiere stammte (gestorben 19. Mai 1900) [dieses Exsudat 90 ccm war auf 100 ccm durch Zusatz von 10 ccm physiol. Kochsalz- und 0,2 proc. Fluornatriumlösung gebracht und in sterilen Gefässen auf Eis gehalten worden].
22. Mai 11 h. Vormittags beide Thiere getödtet.
Das Santalthier hat 17 + 6 = 23 cm Exsudat (links und rechts),
das Controllthier „ 20 + 8 = 28 cm „

Das Exsudat des Controllthiers erscheint zell(fibrin)-reicher. Ich suchte auch in anderer Weise diesen Punkt klar zu stellen.

In mehreren Versuchen tropfte ich wässrige Lösungen des von J. Langer rein dargestellten Bienengiftes in den Conjunctivalsack eines Kaninchens, welches schon durch einige Tage Santalöl in kleinen Dosen ($^1/_4$—$^1/_2$ ccm) per os bekommen hatte. Das Controllthier erhielt bloss das Bienengift in die Conjunctiva.

17. Versuch.

Ein Kaninchen von 1340 g bekommt durch 2 Tage je $^1/_2$ ccm Santal innerlich, am 2. Tage bekommt dasselbe ebenso wie das Controllthier (von 1270 g) 2 Tropfen 0,03 proc. Bienengiftlösung in den linken Conjunctivalsack. Beim Controllthier tritt $^1/_4$ und $^1/_2$ Stunde nach dem Injiciren eine leichte Röthung auf. beim Santalthier nichts.

Am nächstfolgenden Tage, an welchem das Versuchsthier 1 ccm Santal erhalten, wird der Versuch am Vormittage mit demselben Erfolge wiederholt.

Am Nachmittage wird bei beiden Thieren eine stärkere Lösung in die Conjunctiva der anderen Seite gebracht. Auch hier tritt beim Controllthier eine im Ganzen stärkere und etwas länger dauernde Schwellung der Conjunctiva auf. Doch ist dieses Resultat inconstant, indem bei einer Wiederholung des Versuchs mit einer ebenso starken Concentration des Giftes bei beiden Thieren gleich starke und gleich lang dauernde Chemosis eintritt.

Es kann somit eine entzündungshemmende Wirkung eines ätherischen Oeles nur bei Anwendung sehr geringer Reize zur Anschauung gebracht werden.

Dass aber auch eine Steigerung der Aufsaugung des entzündlichen Exsudates unter dem Einfluss ätherischer Oele eintrete, wird man auf Grund folgender Versuche schliessen können.

So wurde in einem Versuch erst nach eingetretener Bildung des Exsudates Santalöl gefüttert. Das Santalthier hatte am 2. Tage nach der Aleuroninjection bereits kein Exsudat, das Controllthier dagegen noch mehrere Cubikcentimeter.

18. Versuch. Kaninchen 1. 1670 g,
Kaninchen 2. 2120 g.

3. Januar. Beide Thiere bekommen 12 Uhr Mittags eine Spritze Aleuronat. Um 8 Uhr Abends wird Thier 1 getödtet; in seiner Pleurahöhle mehrere (ungefähr 8 ccm) einer bräunlich-rothen Flüssigkeit neben den Niederschlägen des Aleuronats. Das andere Thier bekommt
8 Uhr Abends 1 ccm Santal,
4. Januar $10^3/_4$ Uhr Mittags 1 ccm Santal
$6^1/_2$ „ Nachm. $^1/_2$ „ „
5. Januar 10 Uhr Vormittags getödtet, die linke Pleurahöhle vollständig normal, um einige Aleuronbröckel eine unbedeutende Spur von Feuchtigkeit, Lunge gesund, lufthaltig.

Ein am 5. Januar eingestelltes 3. Controllthier, das die gleiche Menge Aleuronat erhält und in derselben Zeit nach der Injection getödtet wird, zeigt am 7. Januar 4 ccm einer blutigen, etwas bräunlichen Flüssigkeit und ein Gerinnsel von gelbbräunlicher Farbe.

(Die mikroskopische Untersuchung der Flüssigkeit ergibt reichliche rothe Blutkörperchen und zahlreiche weisse, die nach mehreren Stunden sich haufweise in Gerinnseln vorfinden. Das feste Gerinnsel zeigt haufweise fettig zerfallende Zellenmassen, sehr reichliche, weisse Blutkörperchen).

Um die Resorption an einem leicht resorbirbaren und der Annahme nach nicht reizenden Stoffe zu untersuchen, habe ich weiter natives Eiereiweiss in die Pleurahöhle injicirt.

Im ersten der hier folgenden Versuche tritt denn auch sehr auffallend die resorptionsbefördernde Eigenschaft der Terpenmedication zu Tage. Indessen war die Voraussetzung, dass die Injection von Eiereiweiss gar nicht reizen könne, nicht richtig, wie aus dem Versuche 20 hervorgeht, wo 6 Stunden nach der Injection mehr Flüssigkeit im Pleuaraum vorhanden war, als injicirt worden ist. Versuch 21 wurde angeschlossen, um zu beweisen, dass die Eiereiweissinjection keine Infection setze und diese nicht Ursache des Pleuraergusses sei.

19. Versuch. 2 Hunde von ungefähr gleicher Grösse; das Controllthier um etwa $1^1/_2$ kg. leichter.
Der eine erhält 5. Juni 1 ccm Santal
6. „ 1 „ „
6. Juni Nachmittags 6 Uhr erhalten beide Hunde eine Injection von 3 Spritzen = 21 ccm Eiereiweiss intrapleural (r.); (das Santalthier erbrach mehrmals am Nachmittag, noch vor der Eiereiweissinjection.)

7. Juni 11½ Uhr Vormittags beide getödtet.

Das Controllthier hat 22 ccm eines nur sehr wenig röthlich gefärbten, trüben Exsudats und einige Eiereiweissflocken im Pleuraraum; die rechte Lunge ist überall lufthaltig und hat nur ein paar offenbar ältere atelektatische Stellen. Das Santalthier hat bloss eine Spur visciden Secretes und sonst nur einige Eiweissflocken in der rechten Pleura, weiters eine ungefähr 2 cm dicke, keilförmig-infarcirte Stelle im Mittellappen der linken Lunge.

Die Pleura links vollständig frei.

20. Versuch. Zwei ungefähr gleich grosse Hunde.

Der eine Hund bekommt

30. Mai		½ ccm Santal
31. Mai		1 „ „
	Nachmittags	1 „ „
1. Juni		2 „ „

Um 12 Uhr (1. Juni) bekommen beide Hunde je 21 ccm Eiereiweiss intrapleural; um 6 Uhr Nachmittags werden beide getödtet. Im Thorax des Santalthieres 37 ccm einer wässrigen Flüssigkeit, des Controllthieres 36 ccm einer blutig-serösen Flüssigkeit.

In diesem Versuch war also die Resorption noch nicht im Gange.

21. Versuch. Ein 11 kg schwerer Hund bekommt am 9. Juni 7 Uhr Abends 21 ccm Eiereiweiss in die rechte Pleura; am 10. Juni 11½ Uhr Vormittags getödtet; im Thorax 12—13 ccm blutigen Serums gemischt mit Eiweissflocken. Sämmtliche von der Thoraxflüssigkeit beschickten Platten bleiben steril.

III.

Die Steigerung der Resorption des entzündlichen Exsudates, die aus den voranstehenden Versuchen mit ätherischen Oelen sich ergiebt, kann ihren Grund in der rascheren Lymphableitung aus dem entzündeten Gewebe und in der leichteren Resorbirbarkeit der Elemente des Exsudates haben. Erstere muss steigen mit der Erweiterung des Strombettes, des ganzen oder seiner Theile, der Beschleunigung der Blutströmung und mit den Abgaben, welche das Blut an flüssigen oder geformten Elementen an die Ausscheidungsorgane (Lungen, Nieren), sowie an die Gewebe zu leisten hat.

Der Gedanke, dass eine Steigerung der Diurese, durch Verstärkung des Gefälles die Saugkraft des Blutes und der Lymphe gegenüber pathologischen Flüssigkeitsansammlungen erhöhen müsse, ist naheliegend und kommt in therapeutischen Bestrebungen (beim Ascites, Hydrops u. s. w.) vielfach zur Bethätigung. Thatsächlich wird auch, wie Anfangs erwähnt, unseren Versuchsstoffen diuretische Wirksamkeit zugeschrieben. Sie steht für das Ol. Tereb. ausser

Zweifel und haben unsere Beobachtungen bezüglich Ol. Santal. und Bals. Copaiv. in Bestätigung älterer Angaben eine, wenn auch nicht regelmässig eintretende, so dennoch deutliche Steigerung der Diurese bei Kaninchen erkennen lassen.

22. Versuch.

a) Santalthier entleert in einem Versuchstag (3/4 ccm Santal) 110 ccm Harn, das Controllthier 55 ccm.

Beide folgende Thiere erhalten täglich je 20 ccm Wasser

b) Santalthier 1330 g			Controllthier 1510 g
15. Januar	3/4 ccm Santal		
16. Januar	1 „ „		
17. Januar	1 „ „	35 ccm Harn	22 ccm Harn
18. Januar	1 „ „	55 „ „	18 „ „
19. Januar		60 „ „	30 „ „

23. Versuch. Kaninchen von 1300 g.

8. Juni	12 Uhr Harn ausgedrückt		
9. Juni	11 1/4 „ „ „	22 ccm Harn	
10. Juni	11 1/2 „ „ „	26 „ „	
11. Juni	11 1/4 „ „ „	47 „ „	hierauf 1/4 ccm Santal
12. Juni			+ 20 Wasser
13. Juni		54 „ „	„ 1/2 ccm Santal
14. Juni			+ 40 Wasser
15. Juni		65 „ „	ausgesetzt
16. Juni		63 „ „	„
		68 „ „	1/2 ccm Santal + 5 Wasser
		76 „ „	

24. Versuch. (Copaiva).

Kaninchen 1700 g			Controllthier 2100 g
17. December	1/2 ccm Copaiva		
18. December	1 „ „		
19. December	1 „ „		
20. December	1 „ „	133 ccm Harn	42 ccm Harn
21. December	1 „ „	100 „ „	37 „ „

Ist die Steigerung der Diurese, die in obigen Versuchen ersichtlich ist, die Ursache einer erhöhten Resorption der Aleuronexsudate? Diese Frage zu entscheiden, habe ich genügend grosse Mengen von Harnstoff verfüttert und untersucht, ob bei den betreffenden Thieren die Aleuronatexsudate rascher verschwanden, als bei den Controllthieren.

25. Versuch. Kaninchen 1600 g.

15. Juni	28 ccm Harn	
16. Juni	28 „ „	
28. Juni	23 „ „	bekommt 20 ccm 20 Proc. $\overset{+}{\text{U}}$ und 10 ccm Wasser
29. Juni	102 „ „	

26. Versuch.

Kaninchen 2100 g	Controllkaninchen 1870 g
22. Juni ausgedrückt; hierauf 17 ccm 20 Proc. $\overset{+}{U}$ und 13 ccm Wasser	
23. Juni 78 ccm Harn; bekommt 50 ccm Wasser zu trinken.	
24. Juni ausgedrückt; hierauf 20 ccm Wasser u. 20 ccm 20 Proc. $\overset{+}{U}$; um 11 1/2 Uhr Vormittags 14 ccm Aleuronat intrapleural injicirt	24. Juni bekommt 40 ccm Wasser und um 11 1/2 Uhr Vorm. 14 ccm Aleuronat intrapleural.
25. Juni 85 ccm Harn, um 11 1/2 Uhr getödtet, im Pleurasacke 7 ccm Exsudat.	25. Juni um 11 1/2 Uhr getödtet; im Pleurasacke 6 ccm Exsudat.

Die Trockengewichte der Exsudate ergeben für das $\overset{+}{U}$-Thier 0,066, für das Controllthier 0,062 g.

27. Versuch.

Kaninchen 2000 g	Controlkaninchen 2100 g
29. Juni Mittags ausgedrückt 70 ccm Harn, 12 Uhr 4 g $\overset{+}{U}$ u. 40 Wasser	29. Juni ausgedrückt 35 ccm Harn, 12 Uhr 40 Wasser.
30. Juni 100 ccm Harn, hierauf 50 Wasser	30. Juni 100 ccm Harn, hierauf 50 Wasser.
1. Juli 90 ccm Harn, hierauf 4 g $\overset{+}{U}$ und 50 Wasser, 21 g Aleuronat intrapleural.	1. Juli 30 ccm Harn; hierauf 50 Wasser und 21 g Aleuronat intrapleural.
2. Juli 105 ccm Harn, hierauf 4 g $\overset{+}{U}$ und 25 Wasser, Nachmittags 62 ccm Harn, 7 Uhr Nachmittags getödtet, in der Pleura 6 1/2 ccm Exsudat.	2. Juli 60 ccm Harn, hierauf 25 ccm Wasser, Nachmittags 68 ccm Harn, 7 Uhr Nachmittags getödtet, in der Pleura 7 1/2 ccm Exsudat.

Statt des Harnstoffs wurde im folgenden Versuch Jodnatrium bei einem der Thiere verfüttert.

28. Versuch.

Kaninchen 2500 g	Controllkaninchen 2300 g
4. Juli 11 Uhr Vorm. ausgedrückt: 25 ccm Harn, hierauf Jodnatr. 1 g + 25 ccm Wasser.	4. Juli 11 Uhr Vorm. 25 ccm Harn ausgedrückt, hierauf 25 ccm Wasser.

5. Juli	12 Uhr Vorm. ausgedrückt: 59 cc Harn,	5. Juli	11 Uhr Vorm. 35 ccm Harn,
	hierauf Jodnatr. 1 g + 25 ccm Wasser.		hierauf 25 ccm Wasser.
	12 Uhr Injection von 21 g Aleuronat.		12 Uhr Injection von 21 g Aleuronat.
6. Juli	$10\frac{1}{2}$ Uhr Vorm. 1 g Jodnatr. + 10 ccm Wasser,	6. Juli	$10\frac{1}{2}$ Uhr Vorm. 10 ccm Wasser.
	12 Uhr ausgedrückt 96 ccm Harn,		12 Uhr 48 ccm Harn,
	7 Uhr ausgedrückt 40 ccm Harn,		7 „ 8 „ „
	hierauf getödtet: $2\frac{1}{2}$ ccm Exsudat.		hierauf getödtet: 2 ccm Exsudat.

Aus diesen Versuchen ersieht man, dass trotz Steigerung der Diurese eine raschere Resorption des Aleuronatexsudates nicht erfolgt und dass somit die nachgewiesene diuretische Wirkung unserer Stoffe für die Beurtheilung ihrer entzündungswidrigen Wirkung nicht in erster Linie in Frage kommt.

Besser als der Einfluss der Diurese dürften die früher erwähnten Verhältnisse, welche sich an der Circulation abspielen, herangezogen werden. So die nach Einführung von Terpenen beobachtete Lymphagogie, welche im gleichem Maasse, als sie zu gesteigertem Austritt von Lymphe aus den Gefässen, auch zu einem erheblicheren Einlauf ins Gefässsystem führt; weiters, die Beschleunigung der Blutcirculation, welche nach Verabreichung kleiner Dosen von ätherischen Oelen stattfindet, und endlich die Erweiterung einzelner Partien des Blutstrombettes, welche an den Applicationsstätten der ätherischen Oele und in den Ausscheidungsorganen als entzündliche Erweiterung der Blutgefässe eintritt. Durch diese Momente muss eine Steigerung des Gefälles nach dem Blutgefässsystem zu Stande kommen, welche der Resorption an einer bestimmten Stelle zu Gute kommt.

Dieser mechanischen Ursache schliesst sich als in gleichem Sinne wirkend ein Vorgang an, der in der Wechselbeziehung zwischen entzündlichem (leukocytärem) Exsudat und Kreislauf gegründet ist.

Die durch zahlreiche Beobachtungen erhärtete Thatsache, dass die weissen Blutzellen eine bedeutende Annäherungstendenz zu gewissen Stoffen zeigen, macht es sehr wahrscheinlich, dass sie dem Blute zuströmen, wenn in demselben zu einer bestimmten Zeit jene attrahirenden Stoffe vorhanden sind. Es kann nun einerseits über die Fähigkeit der ätherischen Oele, Leucocyten anzuziehen bei ihrer besonderen Eigenschaft Entzündungen hervorzurufen, kein Zweifel bestehen. Andererseits ist es sicher, dass nach jeder Verabreichung

der betreffenden Stoffe bis zu ihrer Ausscheidung erhebliche Mengen derselben dauernd im Blute vorhanden ist. Dies bedeutet für das Blut eine Steigerung des Vermögens leukocytäre Exsudate aufzusaugen.

In dieser Erklärung ist die Vorstellung eingeschlossen, dass die Lebensthätigkeit der Leukocyten des Exsudates durch entsprechende (kleinste) Dosen der ätherischen Oele gesteigert wird.

Aus dieser Annahme würde sich ergeben, dass einer Application der ätherischen Oele an jeder beliebigen Stelle des Körpers eine Heilkraft eigenthümlich sei. Dies ist für künstlich angelegte Entzündungherde seit Alters her behauptet und in jüngster Zeit von Wechsberg für gewisse Hautreize experimentell klargestellt worden.

Ueberblicken wir die uns zu Gebote stehenden antiphlogistischen Massnahmen, so könnten wir sie in direct auf Entzündungsherde zu applicirende und in allgemeine, vom Blut aus wirksame eintheilen. Von den ersteren wären physikalische Einflüsse — Kälte und Wärme —, dann antiseptisch wirksame Stoffe und die Adstringentia zu nennen.

Diesen Massnahmen stehen die allgemeinen, wie die Blutentziehung sowie die Ableitung des Blutes nach anderen Körperstellen, (Hautreize) zur Seite. Ihnen kann die innerliche Verabreichung der ätherischen Oele angereiht werden. Sie besitzt, in therapeutisch erlaubten Gaben angewendet, vor der Blutentziehung den Vortheil, dem Körper mit dem Entzündungsmaterial nicht auch Ernährungsstoffe zu entziehen, vor den Derivantien, nicht neue Entzündungsherde zu setzen, welche eigener Pflege bedürfen.

Ich habe in den vorstehenden Versuchen an Stelle der erkrankten Schleimhaut die künstlich entzündete Pleura in Untersuchung gezogen. Eine Uebertragung der gewonnenen Resultate auf die erstere erscheint gestattet, da der Effect jeder entzündungswidrigen Massnahme, also auch der Terpenverabreichung an der Schleimhaut um so eher zu Tage tritt, als sich letztere des an die Oberfläche gesetzten Exsudats entledigt und die antiphlogistischen (resorptiven) Eigenschaften der Medication sich desto kräftiger den Entzündungsvorgängen in der Schleimhaut selbst zuwenden können.

Litteratur.

Kobert und Köhler, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. Nr. 8. — Schreiber, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. S. 419. — Binz, Archiv f. experiment. Pathol.

u. Pharmakol. Bd. V. S. 109. — Binz, Ebenda Bd. VIII. S. 50. — Bernatzik und Vogel in Eulenburg's Realencyklopäd. 1880. — Bernatzik, Prager Vierteljahrsschrift Bd. LXXXI. — Th. Husemann (Valverde), Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. IV. S. 280. — Wiedemann, Ebenda Bd. VI. S. 216. — Schmiedeberg, Ebenda Bd. XIV. S. 308. — Pellacani, Ebenda Bd. XVII. S. 369. — H. Quincke, Ebenda Bd. XVII. S. 273. — J. Pohl, Ebenda Bd. XXV. S. 51. — Hefter, Ebenda Bd. XXXV. S. 342. — E. Harnack (-Buchheim), III. Aufl. S. 523. — Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. S. 207. — J. Neumann, Lehrb. der ven. Krankheiten. 1888. S. 135. — Finger, Die Blennorrhoe. IV. Aufl. S. 118. — Lang, Der vener. Katarrh. 1893. S. 137. — Letzel, Lehrbuch 1892. S. 33. — Penzoldt, Lehrb. der kl. Arzneibehandlung. 1897. S. 187. — Posner, Therapie der Harnkrankheiten. II. Aufl. 1898. — Meyerhardt, Therap. Monatshefte Bd. XIV. 1900. Heft 8. — J. Bloch, Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XXVI. Nr. 6. S. 284. — Hirt (Joh. Müller's Arch. 1856), cit. bei Binz u. A. — C. Bohm und Kobert, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. S. 689. — R. Winternitz, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 77. — L. Buchholz, Ebenda Bd. IV. S. 1. — Fränkel, Deutsche med. Wochenschr. 1882. Nr. 4. — Siegen (cit. bei Binz, l. c.). — Oppenheim, Liebreich's Encyklopädie der Therapie. — Valentin, Arch. für Derm. und Syph. Bd. XXII. S. 169. — Strübing, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. S. 175. — Taylor, Guy Hosp. Rep. Vol. XXI. p. 1. — S. Bromowsky, ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. CCXLII. S. 17. — Brudi, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. XIX. 1877. — Bettmann, Berl. klin. Wochenschr. 1899. — Rossbach, Berl. klin. Wochenschrift. 1882. Nr. 19 und 20. — Kobert, Dissert. Halle 1877. — J. Langer, 1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVIII. S. 381. 2) Arch. intern. pharmakodynamie. 1898. — R. Winternitz, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVI. S. 212. — Kobert, Ueber Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmak. Agentien. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XVII. — Wechsberg, Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. XXXVII. S. 360.

X.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

II. Reihe. Nr. 15.

Ueber Reduction und Wirkungen aromatischer Nitrokörper.

Von

Dr. Karl Walko,
I. Assistent der medic. Klinik des Prof. von Jaksch.

Durch die Nitrogruppe substituirte carbocyclische Verbindungen sind noch niemals zum Gegenstand einer systematischen pharmakologischen Untersuchung gemacht worden, vielleicht deshalb, weil man a priori jenem Complex nur die Fähigkeit, als Blutgift zu wirken, zuschrieb. Die gelegentliche Beobachtung, dass gewisse Alkaloide durch die Substitution mit obigem Rest zwar in eingreifender Weise verändert werden, aber dadurch keine Einwirkung auf das Blut erhalten, bot den Anlass zu einer Untersuchung, die nach folgenden Gesichtspunkten hin durchgeführt wurde.

Erstens sollte die Reductionsfähigkeit der Nitrogruppe im thierischen Organismus durchgeprüft werden. Die näheren Bedingungen und den Umfang dieses Vorgangs kennen zu lernen, schien von allgemeinem physiologischen Interesse.

In zweiter Linie sollten Einzelheiten in dem noch nicht erschöpfend beschriebenen Vergiftungsbilde der Pikrin- und Pikraminsäure unter Heranziehung verwandter nitrosubstituirter aromatischer Stoffe verfolgt worden.

In einem dritten Theile meiner Untersuchung wurde das Verhalten einiger nitrosubstituirter Alkaloide zusammengestellt, und ihre physiologische Wirkung mit der der Muttersubstanzen verglichen.

I. Reductionsmöglichkeit aromatischer Nitrokörper im thierischen Organismus.

Als typischen Vertreter dieser Gruppe wählte ich das Trinitro-

phenol, die Pikrinsäure. Während über das Schicksal derselben früher die Anschauung herrschte, dass dieselbe als Alkalisalz unverändert durch den Körper kreise und als solche ausgeschieden werde, hat A. Rymsza[1]), ein Schüler Draggendorf's, durch die auffallende Rothfärbung, welche die Pikrinsäure mit den verschiedensten reducirenden Mitteln annimmt, aufmerksam gemacht, geschlossen, dass analog dieser Farbenveränderung die Pikrinsäure im Körper wohl meistentheils, wenn nicht ausschliesslich, in der Leber durch Traubenzucker, welcher sich aus dem Glykogenvorrath bildet, zu Pikraminsäure reducirt werde.[2])

Es gelang ihm jedoch nicht, die Richtigkeit seiner Anschauung überzeugend zu beweisen.

Karplus[3]) suchte die Pikraminsäure in dem bei Pikrinsäurevergiftung secernirten Harne durch den Nachweis der primären Aminogruppen zu identificiren. Die Aminokörper werden durch salpetrige Säure in Diazokörper übergeführt, die mit der alkalischen Lösung vieler Phenole rothgefärbte Azofarbstoffe geben.

Es gelang ihm in einem Falle von Pikrinsäurevergiftung beim Menschen aus dem Harne nach Ausschüttelung der Pikrinsäure mit Alcohol und Aether, und Kochen des Rückstandes mit HCl, in letzterem auf die oben erwähnte Weise einen Aminokörper nachzuweisen.

Nach seiner Anschauung wird die Pikrinsäure als „Säure" nicht als Salz ausgeschieden, die Pikraminsäure hingegen als Paarling der Schwefelsäure. Er fand bei dem Falle von Pikrinsäurevergiftung eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn, welche am 3. Krankheitstage zur Sulfatschwefelsäure ein Verhältniss von 50 : 100 (0,18 g : 0,36 g), am 5. Krankheitstage ein solches von 55 : 100 (0,21 g : 0,38 g) und am 12. Tage eines von 14 : 100 (0,096 g : 0,66 g) darboten. Ich selbst konnte nach Verabreichung von Pikrinsäure beim Menschen (zu 0,3 g per os) keine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäuren im Harne constatiren, gleichwohl im Harne Pikrinsäure nachweisbar war.

In zahlreichen Versuchen, die ich an Hunden und Kaninchen, welche mit pikrinsaurem Natron vergiftet wurden, vornahm, ergab die Untersuchung des röthlich gefärbten Harnes, dass der grösste Theil der gereichten Pikrinsäure als solche, nach dem Ansäuern, nachweisbar war,

1) A. Rymsza, Ein Beitrag zur Toxikologie der Pikrinsäure. Dissert. Dorpat. 1889.

2) l. c. S. 102.

3) Karplus, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXII. S. 210. 1893.

daneben aber noch drei Derivate derselben auftraten und zwar 1) ein Aminokörper, 2) ein Phenolkörper und 3) ein rother Farbstoff.

Ferner wird ein Theil der subcutan und intravenös applicirten Pikrinsäure in den Darm ausgeschieden. Ein Aminokörper konnte in letzteren nicht festgestellt werden, obwohl selbst sehr geringe Mengen von Aminoverbindungen z. B. 0,5 mg Pikraminsäure zu Faecesextract hinzugesetzt nach 17stündigem Stehen noch sehr deutlich nachweisbar sind.

Der Aminokörper im Harn wurde in folgender Weise nachgewiesen: Der gesammte Harn wurde bei neutraler Reaction eingeengt und nach Zusatz von etwas Schwefelsäure mit Aether extrahirt. Der Aetherextract, der natürlich auch die unverändert ausgeschiedene Pikrinsäure enthält, wird mit Wasser aufgenommen und mit salpetrigsaurem Kali und verdünnter Schwefelsäure versetzt.

Das Gemisch wurde sodann mit kohlensaurem Natron deutlich alkalisch gemacht und mit einigen Tropfen einer Lösung von β-Naphtol in Natriumcarbonatlösung versetzt, wobei in den meisten Fällen eine mehr oder minder deutliche rothviolette Färbung eintrat. Schüttelt man das Gemisch bei alkalischer Reaction mit Aether, so nimmt letzterer eine amethystblaue Farbe an.

Auf diese Weise sind selbst noch Spuren von Aminoverbindungen nachweisbar, z. B. von der Pikraminsäure noch 0,000001 g im ccm. Der nur qualitativ nachweisbare Aminokörper kann nun mit einer gewissen Sicherheit als Pikraminsäure (Aminodinitrophenol) aufgefasst werden, denn für die Gegenwart einer Aminogruppe ist die Diazoreaction beweisend, weiter ist Diaminonitrophenol in Aether kaum löslich (Beilstein, Handbuch II, 736) und bei Gegenwart von Triaminonitrophenol müssten mit Eisenchlorid dunkelblaue Farbentöne auftreten, was nicht der Fall ist.

Die Menge der im frischen Harne nach intravenöser Pikrinsäuredarreichung bei Hunden und Kaninchen auftretenden Amidoverbindung war eine verschiedene, jedoch nach colorimetrischem Vergleich mit Lösungen von bekanntem Gehalte in allen Fällen nur eine minimale, eben nur Spuren von Pikraminsäure entsprechend.

Die Trennung und der Nachweis von Pikrin- und Pikraminsäure wurde in folgender Weise durchgeführt.

Die Pikraminsäure unterscheidet sich reactionell von der Pikrinsäure durch den Mangel der Acridinreaction bei positivem Ausfall der Aminoreaction, im Uebrigen theilt sie mit der Pikrinsäure die Reactionen (Rothfärbung mit Cyankali, Bildung von krystallinischen Niederschlägen mit Guanidincarbonat, ammoniakalischer Kupfersulfat-

lösung, ammoniakalischer Bleiacetatlösung), verhält sich jedoch in ihrer Empfindlichkeit gegen dieselben etwas anders.

Die Nichtfällbarkeit durch Acridin ermöglicht die quantitative Trennung der beiden Säuren, indem man die Pikrinsäure in alcoholischer Lösung mittels Acridin ausfällen kann, wobei allerdings geringe Mengen von Acridinpikrat in Lösung bleiben und zwar 4 mg für 10 ccm Alkohol.

In geringer Menge war zweitens in dem Aetherextract ein Körper vorhanden, der in Alcohol aufgenommen mit einer schwachen alcoholischen Eisenchloridlösung eine braunschwarze Reaction gab.

Weitaus die grösste Menge der Umwandlungsproducte der Pikrinsäure bildet der rothe Farbstoff. Der Nachweis desselben liess sich folgendermassen führen:

Der eingeengte Harn wurde angesäuert und so lange mit Aether extrahirt, bis keine Spur einer Phenol- und Amidoreaction im Aetherrückstand nachweisbar war. Nach dem Neutralisiren des Harnrückstandes kam die rothe Färbung in gleicher Intensität zum Vorschein wie sie vor dem Säurezusatz bestanden. (Auch nach dem Kochen des so behandelten Farbstoffes mit verdünnter Salzsäure, konnte man weder eine Amino- noch eine Pikrinsäurereaction erhalten.)

Die Aetherschwefelsäuren zeigten nach Pikrinsäuredarreichung beim Kaninchen keine Vermehrung, und selbst nach längerer Verfütterung ergab sich keine auffallende Veränderung der Anfangswerthe. Das gefundene Verhältniss zwischen Sulfatschwefelsäure und Aetherschwefelsäure war im Durchschnitt 100 : 15 [1]), nach Pikraminsäuredarreichung 100 : 13.

Die, wenn auch in geringem Umfange, so doch immerhin constant im Harn der vergifteten Thiere auftretende Pikraminsäure kann nun nicht ohne Weiteres als Product vitaler Thätigkeit aufgefasst werden, und zwar aus folgenden Gründen:

Die Reduction der Pikrinsäure zu einem Amidokörper könnte durch verschiedene extra corpus in grossem Umfange nur bei hohen Temperaturen, im Organismus aber vielleicht schon in Spuren bei gewöhnlicher Temperatur wirksame Stoffe z. B. Kohlenhydrate, Kreatinin, Darmsulfide passiv hervorgerufen werden. Von derartigen Stoffen wurde vor allen das Kreatinin untersucht. Dasselbe zeigt in wässeriger Lösung nach Zusatz von Pikrinsäure und Alkali zwar ebenfalls eine rothe Farbe, die schon in der Kälte auftritt und beim

1) E. Baumann und E. Herter (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I p. 252) fanden bei Hunden ebenfalls keine Pikrinsäure-schwefelsäure.

Erwärmen deutlicher wird (Jaffé)[1]), jedoch mehr ein Orangeroth und nicht jenes Purpurroth des Pikrinsäureharnes ist. Ferner giebt weder der Aetherextract dieser Lösung noch diese selbst die Amino- oder die Eisenchloridreaction.

Es ist hiermit ausgeschlossen, dass das Kreatinin des Harnes die Ursache der Umwandlung der Pikrinsäure in den rothen Farbstoff ist.

Harnstoff, Harnsäure, Xanthin, Guanin, Zucker, Glykogen, Hippursäure, unterschweflige Säure geben beim Stehen mit Pikrinsäurelösung bei 40° C. keinen der früher genannten drei Körper.

Während nun die erwähnten einzelnen Körper der Pikrinsäure gegenüber indifferent sind, entsteht eine ähnliche rothe Färbung, wie sie der Harn der mit Pikrinsäure gefütterten Thiere zeigt, auch extra corpus, wenn man Harn mit Pikrinsäure oder pikrinsaurem Alkali versetzt und Tage lang an der Luft stehen lässt, bis ammoniakalische Harngährung eingetreten ist.

Diese Farbstoffbildung entsteht höchstwahrscheinlich unter Mitwirkung von Bacterien, denn in gleicher Weise mit Pikrinsäure versetzter und durch Kochen sterilisirter Harn giebt bei Luftabschluss aufbewahrt die Farbenreaction nicht, auf Luftzutritt erst nach mehrtägigem Stehen.

Dieselbe tritt ebensowenig nach Zusatz von Säure oder anderen fäulnisswidrigen Mitteln zum Harne auf. Diese passive Farbstoffbildung geht in der Wärme rascher vor sich als in der Kälte und erfolgt am intensivsten und schnellsten in Hundeharn und nur sehr langsam in Menschenharn.

Lässt man derartigen rothgefärbten ammoniakalischen Hundeharn noch längere Zeit an freier Luft stehen, so schlägt die rothe Farbe in eine intensiv schwarzbraune um, wobei sich gleichzeitig dunkle Flocken abscheiden.

Der Alcohol- und Aetherextract des physiologischen Harnes lässt aus Pikrinsäure nach Ammoniakzusatz weder einen Amidokörper noch einen Farbstoff entstehen. Ammoniakalische Lösungen von Pikrinsäure bleiben beim Stehen unverändert.

Dieser Farbstoffbildung extra corpus entsprechen nun dieselben chemischen Reactionen resp. drei Körper, wie wir sie im von vergifteten Thieren gelieferten Harn beschrieben haben. In der rothen Flüssigkeit lässt sich vor allem ein Aminokörper in erheblicher Menge nach dem Ansäuern und nach Extraction mit Aether oder Chloro-

---

1) Jaffé, Zeitschrift für physiol. Chemie Bd. X. S. 399.

form, oder Amylalcohol nachweisen, welcher bei entsprechender Behandlung denselben Azofarbstoff liefert, wie die Pikraminsäure.

Verdampft man den sauren Aetherextract, nimmt ihn mit Alcohol auf und versetzt ihn mit etwas verdünnter alcoholischer Eisenchloridlösung, so erhält man eine intensiv braunschwarze Reaction wie mit Phenolen. Da weder die Pikrinsäure noch die Pikraminsäure diese Farbenreaction in alcoholischer Lösung geben, muss in dem Aetherextract noch ein phenolartiger Körper entstanden sein.

Der dritte Körper — der rothe Farbstoff ist löslich in Wasser, Alcohol, unlöslich in Aether, Chloroform und Amylalcohol. Derselbe wird durch neutrale Bleiacetatlösung, Chlorcalcium oder Chlorbaryum nicht, durch ammoniakalische Bleiacetatlösung unvollständig gefällt. Der Körper zeigt spektroskopisch kein besonderes Verhalten und giebt die Millon'sche Reaction nicht. In dem rothen Farbstoff konnte bei der Reduction mit Zinnchlorür und Salzsäure nach Limpricht oder mit Zink und Schwefelsäure, ferner nach der Methode von Mulliken und Barker[1]) eine Nitrogruppe nicht mehr nachgewiesen werden.

Der passiv durch Einwirkung von 5 g Pikrinsäure auf Hundeharn entstandene rothe Farbstoff, einem Kaninchen subcutan injicirt, wird ohne Vergiftungserscheinungen zu verursachen, in kürzester Zeit wieder unverändert ausgeschieden.

Mit dem früher erwähnten, bei längerem Stehen erfolgenden Farbenumschlag aus dem Rothen ins Schwarzbraune vollzieht sich noch eine weitere Veränderung der besprochenen Producte in der Weise, dass die Amidoreaction verschwindet, während die Eisenchloridreaction bestehen bleibt. Mit welcher Intensität die Pikrinsäure extra corpus im Harn zersetzt werden kann, lehrt eine Versuchsreihe, bei der nach Vermengen von Harn und Pikrinsäure nach bestimmten Intervallen quantitative Pikrinsäurebestimmungen durchgeführt wurden.

Es wurde hierzu die Acridin-Methode von Anschütz[2]) angewendet.

I. 100 ccm Hundeharn + 40 ccm 0,1 Proc. Pikrinsäure versetzt wird sofort bei neutraler Reaction eingeengt, erkaltet schwach angesäuert, mit Alcohol extrahirt, der Extract eingedampft und mit einer alcoholischen Acridinlösung versetzt. Das ausgefallene Acridinpicrat wird bei 100^0 getrocknet, gewogen. Von den zugesetzten 0,04 g Pikrinsäure werden wiedergefunden 0,0391 g.

1) Mulliken und Barker, Chem. Centralblatt Bd. LXX. S. 998. 1899.

2) Anschütz, Berlin. chem. Berichte Bd. XVII. S. 438. 1884.

II. 100 ccm Hundeharn + 40 ccm 0,1 Proc. Pikrinsäure 5 Stunden lang stehen gelassen, in der gleichen Weise weiter verarbeitet. Von 0,04 g wiedergefunden: 0,033 g.

III. 100 ccm Hundeharn + 40 ccm 0,1 Proc. Pikrinsäure 3 Tage stehen gelassen. Von 0,04 g wiedergefunden: 0,0143 g.

IV. 100 ccm Harn + 40 ccm 0,1 Proc. Pikrinsäure 8 Tage stehen gelassen. Selbst nach tagelangem Stehen mit Acridin entstand kein Niederschlag.

Es wurde somit die dem Harn zugesetzte Pikrinsäure innerhalb 8 Tagen völlig zersetzt.

Ein ähnliches Verhalten, wie es normaler, in ammoniakalischer Gährung begriffener Harn gegen Pikrinsäure zeigt, besteht auch zwischen faulendem Eiweiss und Pikrinsäure.

Lässt man natives Eiereiweiss, (und ebenso mit Ammonsulfat gefälltes Eieralbumin) mit pikrinsaurem Alkali versetzt, längere Zeit bei 40° C. stehen, säuert mit Schwefelsäure schwach an, extrahirt mit Alkohol, neutralisirt das Filtrat und dampft es ab, so zeigt der Extract sowohl die Aminoreaction als auch die Eisenchloridreaction sehr stark.

Der Parallelversuch ohne Pikrinsäure fällt negativ aus.

Auch der Alcoholextract aus nativem Hühnereiweiss mit Pikrinsäure versetzt und bei 40° C. stehen gelassen, ist im Stande aus der Pikrinsäure sowohl einen Amidokörper, als auch eine die Eisenchloridreaction gebende Verbindung zu bilden.

Der nach dem Extrahiren mit Alkohol bei neutraler oder saurer Reaction bleibende Rückstand des Eiweisses hat auf die Pikrinsäure keine Einwirkung mehr.

Weiterhin ist durch Alkohol aus normaler Hunde- und Kaninchenleber ein Körper extrahirbar, der durch 6 Stunden bei 40° C. mit verdünnte Lösungen von pikrinsaurem Alkali digerirt, einen positiven Ausfall der Amino- und Eisenchloridreaction herbeiführt.

Die Parallelversuche mit dem faulenden Extract allein fielen negativ aus.

Rinderblutserum bei 40° C. mit pikrinsaurem Alkali bis zum deutlichen Auftreten von Fäulnisserscheinungen digerirt (durch 24 Stunden) zeigte gleichfalls eine sehr starke Amido- und eine geringe Eisenchloridreaction. Normales faulendes Hunde-, Schweine- und Rinderblutserum allein zeigten auch bei stärkster Fäulniss, nach 48 Stunden bei 40° C. digerirt, diese Reactionen nicht, ebensowenig ihr Alcoholextract.

Während der Alcoholextract des Harnes mit Pikrinsäure

versetzt die Aminogruppe nicht entstehen lässt, vermag dies der Alcoholextract aus Eiweiss. Auf Grund dieser Beobachtung möchte ich die Anschauung aussprechen, dass jener Reductionsvorgang im Harn mit dem in Organen nichts gemein hat, dass somit eine einheitliche Bildung der Aminokörper extra und intra corpus gar nicht zu bestehen braucht. Der Umstand, dass bereits wenige Minuten nach intravenöser Infusion der Pikrinsäure ein Aminokörper ausgeschieden wird, spricht nur für eine Begünstigung dieses vielleicht an und für sich passiven Vorganges im lebenden Gewebe.

Verhalten anderer Nitroverbindungen.

Bezüglich des Schicksales anderer Nitroverbindungen im Organismus bestehen keine der Pikrinsäure analogen Verhältnisse. Die meisten werden scheinbar unverändert, ohne Bildung anderweitiger Producte wieder ausgeschieden.

Untersucht wurden folgende Verbindungen: Orthonitrophenol, Dinitrophenol, Nitrobenzoe- und Nitrosalicylsäure, Nitrobenzaldehyd, Nitroacetanilid, Trinitronaphtol, Nitrourethan und Dinitrooxychinolin.

Bei der Feststellung der passiven Veränderungen der einzelnen erwähnten Nitrokörper durch faulenden Hundeharn ergab sich, dass fast bei allen derselben in kurzer Zeit eine braunrothe, mit Trinitronaphtol eine rein rothe Färbung des Gemisches eintrat, ohne dass damit immer eine gleichzeitige Bildung eines Aminokörpers verbunden gewesen wäre. Nur beim Dinitrophenol und Trinitronaphtol liess sich ein Azokörper darstellen, der eine kirschrothe Farbe hatte.

Es ist somit das auftretende rothe Umwandlungsproduct vieler aromatischer Nitrokörper nicht immer auf Reduction und Bildung von Amidokörpern zu beziehen.

II. Physiologische Wirkungen einiger aromatischer Nitro- und Aminoderivate.

a) Als Ergänzung der literarischen Angaben über die Giftwirkung der Pikrinsäure (siehe die gebräuchlichen Handbücher der Toxicologie) führe ich nur meine Erfahrungen bezüglich des Circulationsapparates der Kaninchen hervor. Es zeigte sich nach den in kurzen Intervallen erfolgenden Infusionen von je 10—15 mg pikrinsauren Natrons eine constante Beschleunigung der Herzaction (im Durchschnitt von 250 auf 400 Schläge in der Minute) welche gewöhnlich gegen eine halbe Stunde währte. Nach weiteren Infusionen, bei welchen immer durch sehr langsames Einfliessenlassen

in die Vene jede directe Contactwirkung vermieden wurde, ergab sich eine auffallende Aenderung der Herzaction.

Dieselbe verlangsamte sich immer mehr, oft bis auf 60 Schläge in der Minute, die Schlagvolumina wurden grösser, ausgiebiger und waren den durch Vagusreizung hervorrufbaren vollständig analog.

Der Blutdruck wurde nicht nennenswerth beeinflusst und zeigte nur gegen das Endstadium der Vergiftung eine allmähliche Senkung. Correspondirend mit dem Verhalten des Herzens stellten sich ähnliche, meist rascher ablaufende Erscheinungen von Seiten der Respiration ein. Mit einer anfänglich geringen Beschleunigung combinirte sich eine Vertiefung der Athmung. Bald jedoch trat Verlangsamung derselben mit hochgradiger Dyspnoe auf, wohl entsprechend einer Reizung und darauffolgender Lähmung des Respirationscentrums, welch' letzterer die Thiere erlagen.

Eine etwas andere Wirkung als beim Warmblüter zeigt die Pikrinsäure am Frosch.

Anfangs besteht eine leichtere Steigerung der Reflexerregbarkeit, dann treten leichte paretische Erscheinungen auf, die von kurzdauernden Streckkrämpfen unterbrochen in einen Dauerzustand centraler Lähmung übergehen. Die Reflexe sind dabei erhalten, die directe und indirecte electrische Erregbarkeit ist normal.

Das Wesen der acuten Giftwirkung der Pikrinsäure besteht nach einigen älteren und jüngeren Angaben (Habdane)[1]) in einer Behinderung der Sauerstoffaufnahme, welche infolge der Verwandlung des Blutes in eine Mischung von Methaemoglobin und Stickstoffoxyhaemoglobin eintritt. Kunkel[2]) berichtet über den Befund von Methaemoglobin im Pfortaderblut.

Diese Erklärung scheint mir in Bezug auf die Pikrinsäure deshalb unzutreffend, weil die spectroskopische Untersuchung des Blutes sowohl intra vitam, als sofort nach dem Tod der Versuchsthiere immer nur Oxyhaemoglobins ergab.

b) Die Versuche mit Pikraminsäure, ebenfalls als Natronsalz verabreicht, wurden theils an Kaninchen, theils an Hunden vorgenommen.

Das pikraminsaure Natron bewirkte sowohl intravenös als subcutan gegeben im Vergleich zur Pikrinsäure schon in der Hälfte der Menge den Tod; und zwar beim Kaninchen nach 0,1 g subcutan, 0,07 g intravenös pro kg. Dabei stellten sich folgende Erscheinungen ein. Wenige Minuten nach Einverleibung des Giftes trat eine starke

---

1) Habdane, Journal of Physiology, Bd. XXI. S. 160. 1897.

2) Kunkel, Toxikologie p. 563.

Hypersecretion und Rothfärbung der sichtbaren Schleimhäute auf, welcher sich gewöhnlich nur in viel stärkerem Maasse als bei der Pikrinsäure die Beschleunigung der Athmung anschloss. Die Respirationsfrequenz stieg in allen Fällen um mehr als das Doppelte. Diese Tachypnoë hielt oft stundenlang an, die Athmung verlangsamte sich dann wieder unter den Erscheinungen der hochgradigsten Dyspnoë und starker Zunahme der Athemvolumina, ohne jedoch bedeutend unter die Norm zu sinken.

Die Herzaction zeigte nicht constant die auffallende Beschleunigung wie bei der Pikrinsäure, im Gegentheil trat in manchen Fällen gleich von Beginn an eine Verlangsamung ein mit Zunahme des Schlagvolumens, bedingt durch centrale Vagusreizung. Von nervösen Symptomen zeigten sich weiter eine aufsteigende, an den hinteren Extremitäten beginnende Parese.

Gegen das Endstadium zu kam es in Folge der Respirationsbehindederung zu tonisch-klonischen Krämpfen, fibrillären Zuckungen der Muskeln; manchmal blieben die agonalen Krämpfe vollständig aus und das Thier gieng im paretischen Zustand zu Grunde.

Von Seite des Darmtractus bestanden die gleichen Erscheinungen wie bei der Pikrinsäure. Der Tod erfolgte durch Respirationslähmung bei guter Herzaction.

Der Blutdruck zeigte nur gegen das Ende ein allmähliches Sinken. Die intravital und sofort nach dem Tode vorgenommene Untersuchung des Blutes ergab kein abnormes Verhalten der Formelemente, spektroskopisch nur Oxyhaemoglobin.

Die Section ergab eine allgemeine rothe Verfärbung der Organe, welche insbesondere am Darm und am Centralnervensystem hervortrat, eine starke Ueberfüllung der Unterleibsvenen; die Schleimhaut des Magens und Darmes ist geschwellt und mit zahlreichen Ecchymosen bedeckt, der Darm mit einer gelbbraunen oder röthlichen Flüssigkeitsmasse erfüllt. Die Nieren zeigten selbst nach kurz dauernder Vergiftung das Bild einer acuten Nephritis, mit zahlreichen subcorticalen Blutungen und einzelnen nekrotischen Herden.

Auch beim Frosch hat das pikraminsaure Natron eine weit energischere und andersartige Giftwirkung als die Pikrinsäure. Nach der Injection von nur 1—2 Milligrammen in den Lymphsack kommt es zu einer rasch auftretenden und rapid zunehmenden allgemeinen Muskelstarre. Am blossgelegten Herzen ergibt sich eine zunehmende Herabsetzung der Frequenz, die Systole wird unvollständig, die Diastole immer grösser, schliesslich erfolgt Herzstillstand in Diastole.

c) Ueber die Wirkung der Nitrophenole liegen Untersuchungen von Gibbs und Hare[1]) und Gibbs und Reichert[2]) vor, nach welchen die Monoverbindungen, und zwar das Ortho-, Meta- und Paranitrophenol in der Reihe nach zunehmender Weise giftig wirken.

Ihre Giftigkeit äussert sich nach den Angaben dieser Autoren entweder in einer Herzlähmung, ohne Beeinflussung der Athmung, durch

1) Gibbs und Hare, Archiv für Physiol. S. 271. 1889.

2) Gibbs und Reichert, ibid. S. 259. 1892.

periphere Vagusreizung, durch Methaemoglobinbildung oder in einer Respirationslähmung.

Orthonitrophenol wurde an Kaninchen zu 0,2 pro kg subcutan verabreicht, ohne dass irgendwelche Erscheinungen auftraten.[1]) Die Bestimmung der Ausscheidungswerthe der Sulfat- und Aetherschwefelsäuren im Harn ergab, dass nach Verfütterung von Nitrophenol beim Kaninchen die gepaarten zu den ungepaarten Schwefelsäuren im Verhältniss 1:2 standen. Die Substitution ruft somit im Vergleich mit dem Befund beim Phenol, eine leichte Hemmung der Paarungsfähigkeit hervor.

Das 1—2—4-Dinitrophenol erwies sich als weit giftiger als die Pikrinsäure; es wirkte Kaninchen zu 0,08 g subcutan verabreicht nach wenigen Minuten, in der Hälfte der Dosis erst nach mehreren Tagen tödtlich. Der Tod erfolgte unter plötzlich auftretenden tonisch klonischen Krämpfen durch Lähmung des Athemcentrums bei normaler Herzaction. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes ergab kein Methaemoglobin. Im Harn war keine Amidoverbindung nachweisbar.

Nitro-Salicylsäure, -Benzoesäure, -Benzaldehyd und -Urethan verursachten keine Vergiftungserscheinungen, auch erfolgte nach ihrer Verabreichung keine Ausscheidung eines Amidokörpers.

III. Aenderung der physiologischen Wirkung der Alkaloide durch Nitrirung.

Weiters wurden Versuche über die Frage angestellt, inwieweit mit der durch die Einführung einer oder mehrerer Nitrogruppen bedingten Veränderung des Alkaloidmoleculs eine Aenderung der Giftwirkung parallel gehe. Während die meisten Alkaloide durch Behandlung mit Salpetersäure völlig oxydirt und gespalten werden, gelingt es beim Strychnin und Brucin wie bei den Phenolen eine Reihe verschiedener Nitrobasen darzustellen.

In dem Vergiftungsbilde des Strychnins lassen sich zwei Componenten, eine centrale und eine periphere, unterscheiden, welche letztere deutlicher hervortreten zu lassen Poulsson[2]) gelang und welche von Santesson[3]) objectiv gemessen wurde.

---

1) Siehe auch F. Hammerbecher, Pflüger's Arch. Bd. XXXIII p. 94, Baumann u. Herter l. c. p. 252 u. Baldi, Maly's Jahresbericht Bd. XVIII. S. 35. 1889.

2) Poulsson, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 22.

3) Santesson, ibidem Bd. XXXV. S. 57. 1895.

In der Wirkungsweise der einzelnen Nitrosubstitutionsproducte des Strychnins war nun ersichtlich, wie die spinale Hauptwirkung allmählich verschwand und die versteckte Curarewirkung schon nach kleineren Dosen deutlich zu Tage trat.

Als erstes Oxydationsproduct des Strychnins durch Salpetersäure erhält man nach Claus und Glässner [1]) das salpetersaure Dinitrostrychnin $C_{22}H_{20}(NO_2)_2N_2O_2HNO_3$ durch Kochen von alcoholischer Strychnin- oder besser Strychninnitratlösung ohne Wasserzusatz mit concentrirter Salpetersäure.

Die Wirkung des Dinitrostrychnins auf Frösche äussert sich nach Verabreichung von Dosen zu 2 mg in dem gleichzeitigen Auftreten von Erregungs- und Lähmungserscheinungen, welch' letztere allmählich zunehmen und überwiegen. Die anfänglich erhöhte Reflexerregbarkeit steigert sich bis zu einem gewissen Höhepunkt, wobei es zu Tetanus kommt, und erlischt allmählich abnehmend bei ausgesprochener Lähmung; dann treten spontane Muskelzuckungen auf. Die Untersuchung der electrischen Erregbarkeit ergibt eine bedeutende Herabsetzung derselben vom Nerven.

Der oben erwähnte Oxydationsprocess greift bei Gegenwart von Wasser unter Kohlensäureentwicklung weiter, und es entsteht Kakostrychnin [2]) $C_{21}H_{22}(NO_2)_3N_2O_4$.

Die Platinbestimmung der von mir dargestellten Verbindung ergab

berechnet	gefunden
13,75 Proc.	13,88 Proc.

Das Kakostrychnin wirkt auf Frösche in charakteristischer Weise.

Bei nicht tödtlichen Dosen (3 mg) ist im Anfang ein Erregungsstadium mit gesteigerter Reflexerregbarkeit bemerkbar. Nach einiger Zeit tritt eine digitalisartige Herzwirkung mit Verlangsamung der Herzaction auf. Nun erst beginnen Lähmungserscheinungen.

Die electrische Erregbarkeit der Muskeln und Nerven bleibt normal, allmählich verschwinden die Lähmungserscheinungen, auch die Herzaction wird normal; doch stellt sich mit zunehmender Erholung wieder eine Steigerung der Reflexerregbarkeit ein, wie beim Strychnin. Die Erscheinungen klingen langsam wieder ab.

Bei tödtlichen Dosen (0,01 g) tritt nach einem einleitenden Tetanus oder kurz dauernden Krämpfen und gleichzeitiger Herzwirkung (Unregelmässigkeit und Verlangsamung) sehr bald allgemeine Lähmung ein, die vorherrschend bleibt. Die Untersuchung der musculären Erregbarkeit ergab nach einer anfänglichen Erhöhung vom Nerven aus ein rasches Absinken bis zur totalen Unerregbarkeit. Die electrische Erregbarkeit des Muskels ist normal.

1) Claus und Glässner, Berl. chem. Ber. Bd. XIV. S. 773. 1881.

2) Claus und Glässner, l. c., sowie Tafel, Annal. d. Chemie Bd. CCCI. S. 298, der das Kakostrychnin als Nitrat des Dinitrostrychninhydrates auffasst.

Wirkung des Kakostrychnins auf Kaninchen: nach subcutaner Verabreichung von 0,01 g pro kg traten die Erscheinungen plötzlich auf und zwar vornehmlich unter dem Bilde der Lähmung. Der Kopf sinkt nach vorne, das Thier fällt platt auf den Bauch und dann auf die Seite. Beim Versuch, sich aufzurichten, treten kurzdauernde klonische Zuckungen und Laufbewegungen ein. Durch kurze Zeit erhöht sich unter bedeutender Verlangsamung der Herzaction (96 in der Minute) die Reflexerregbarkeit, nimmt aber rasch wieder ab, sodass nur der Lähmungszustand bestehen bleibt. Das Thier erholt sich rasch; die Prüfung der electrischen Erregbarkeit ergab am N. ischiadicus und am Muskel normale Werthe.

Nach Injection von höheren Dosen 0,05 g trat beim Kaninchen Unruhe ein, und nach einem einleitenden Tetanus erfolgten rein klonische Krämpfe. Dieselben sistiren und treten zeitweilig in einzelnen Muskelpartien auf. Das Vorherrschende in dem ganzen Bilde ist die Lähmung. Die Athmung verlangsamt sich bis zum Stillstand. Der Tod war durch Respirationslähmung bedingt.

Von den verschiedenen Strychninsäuren wurde nur die Strychninnitrosäure $C_9H_2(OH_2)_2(NO_2)_2COOH$ untersucht, welche dem Institute von Herrn Professor Tafel in liebenswürdigster Weise überlassen wurde. Fröschen zu 4—5 mg, Hunden zu 0,1 g als Natronsalz gereicht, verursachte dieselbe keine Erscheinungen, beim Kaninchen nach Dosen von 0,1 g subcutan Steigerung der Herzaction und starken Durchfall.

Oxydation des Brucins mit Salpetersäure.

Auch das Brucin wird durch die Einwirkung der Salpetersäure in eingreifender Weise verändert. Als erstes in der Kälte erhaltenes Product entsteht nach Claus und Röhre[1]) Dinitrobrucin $C_{23}H_{24}(NO_2)_2N_2O_4$.

Für den Platinwerth ergaben sich bei der Platinbestimmung des hergestellten Präparates folgende Zahlen: berechnet 14,3 Proc., gefunden 14,6 Proc. und 14,3 Proc.

Wirkung des Dinitrobrucins auf Frösche: nach kleineren Dosen (1 mg) zeigte sich Anfangs eine vorübergehende Steigerung der Reflexerregbarkeit, welche rasch, entsprechend der Zunahme der Lähmungserscheinungen abnahm. Gleichzeitig erfolgten Muskelzuckungen. Die Untersuchung der electrischen Erregbarkeit ergab eine geringe Herabsetzung für den Muskel, ein vollständiges Fehlen am Nerven. Die Herzaction war nicht beeinflusst, der Tod erfolgte durch Respirationslähmung.

Nach höheren Dosen trat sofort nach der Injection allgemeine Lähmung mit Ausfall sämmtlicher Reflexe auf. Die electrische Erregbarkeit vom Nerven ist vollständig erloschen, die des Muskels herabgesetzt. Beim Kaninchen erzeugten Gaben von 0,05—0,07 g Dinitrobrucin subcutan als erstes Symptom eine ausserordentliche Beschleunigung der Ath-

1) Claus und Röhre, Berl. chem. Berichte Bd. XIV. S. 765. 1881.

mung, geringe Temperatursteigerung, dann Lähmung, welche nur vorübergehend von Krämpfen unterbrochen wurde. Es treten fibrilläre Zuckungen auf. Die electrische Erregbarkeit des Nerven nimmt rapid ab und ist noch vor dem Tode gänzlich erloschen. Tod durch Respirationslähmung. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes ergibt nur Oxyhaemoglobin.

Ein weiteres Oxydationsproduct des Brucins durch Salpetersäure bei 60° C erhalten ist das Kakothelin (Laurent)[1]) von der Zusammensetzung $C_{20}H_{22}N_4O_9$ (Strecker)[2]) $C_{21}H_{22}N_4O_9$ (Hanssen)[3]).

Die Platinbestimmung des dargestellten Kakothelins ergab folgende Werthe: berechnet 14,6 Proc., gefunden 14,8 Proc.

Wirkung des Kakothelins auf Frösche:

Nach wenigen Minuten tritt ohne vorausgehende Krämpfe eine allmählich zunehmende Schlaffheit und Lähmung auf. Die Untersuchung der electrischen Erregbarkeit (der Nerven und Muskeln) wurde bei normaler Action des Herzens vorgenommen und ergab selbst bei Reizung mit starken Strömen eine vollständige Unerregbarkeit des Nerven. Bei directer Reizung des Muskels erfolgte normale Zuckung. Bei Darreichung von geringeren Dosen ergab sich die auffallende Erscheinung, dass bei Reizung des Nervus ischiadicus durch einmalige Schliessung des Stromes Contraction der zugehörigen Muskelgruppen erfolgte, während bei dauernder Reizung eine stetige Abnahme der Erregbarkeit zu constatiren war; während der Ruhe trat wieder Erholung ein. Die Versuche zeigen eine Uebereinstimmung mit der von Böhm[4]) für das Curarin gemachten Angaben einer Ermüdbarkeit und Erholungsfähigkeit des nervösen Apparates im Muskel.

Wirkung des Kakothelins auf Warmblüter.

Als erstes Symptom trat constant eine auffallende Tachypnoë und Dyspnoë ein, welche hohe Grade erreichte und bei geringen Dosen nach einigen Stunden wieder verschwand. Nach grösseren Gaben trat im Anschluss an diese Erscheinungen Steigerung der Reflexerregbarkeit ein. Auf Anblasen des Thieres erfolgte krampfhaftes Zusammenfahren, bei Reizung der Pfoten Zittern. Nach kurz dauerndem Tetanus, klonische Krämpfe, Laufbewegungen, allgemeine Lähmung, hochgradige Dyspnoë, bei guter Herzaction tritt der Tod durch Respirationslähmung ein. Die directe electrische Erregbarkeit des Muskels ist normal, die vom Nerven aus vollständig geschwunden.

Die spektroskopische Untersuchung des Blutes der mit Kakothelin vergifteten Thiere, als auch des mit Kakothelin versetzten normalen Blutes ergab immer Oxyhaemoglobin, kein Haematin, kein Methaemoglobin.

---

1) Laurent, Berl. chem. Ber. Bd. XIX. S. 520. 1886.
2) Strecker, Annal. f. chem. Pharm. S. 111. 1865.
3) Hanssen, Berl. chem. Ber. Bd. XX. S. 451. 1887.
4) Böhm, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 16. 1895.

Das Symptomenbild der Kakothelinvergiftung glich fast genau demjenigen des Curare, nur dass der lähmenden Wirkung ein gering ausgeprägtes Reizstadium, insbesondere von Seite der Athmung voranging. Eigens angestellte Versuche lehrten uns ferner, dass die spinale blutdrucksteigernde Wirkung, wie sie dem unveränderten Molecül eigen ist, durch die Stubstitution weder beim Kakothelin noch beim Dinitrobrucin wegfällt.

J. Tafel, der ausgezeichnete Kenner des Strychnins, nimmt für dasselbe derzeit folgende Structur an:

$$\begin{array}{l} \quad\;\; /\!\!/ N \\ C_{20}H_{22}O - CO \\ \quad\;\; \backslash\!\!\backslash \;\; | \\ \qquad\quad N \end{array}$$

Die krampferregende Wirkung ist nach ihm einerseits auf die piperidonartige Gruppe —CO—N—, andererseits auch auf die sauerstoffhaltige Gruppe zurückzuführen, da das Strychnidin, dem die Piperidongruppe fehlt, noch krampferregend wirkt.

Wenn nun schon die Substitution zweier Wasserstoffatome durch an sich indifferente Gruppen (NO_2, CH_3) die Krampfwirkung zurück- und die dem Strychnin eigene, versteckte Curarewirkung hervortreten lässt, so ergiebt sich die Nothwendigkeit bei ferneren Studien über die Abhängigkeit der Function von der Constitution in dieser Alkaloidgruppe der curareartigen Wirkung volle Aufmerksamkeit zu schenken.

Ein weiteres Alkaloid, das Thebain, wurde — wohl unter eingreifender Zersetzung — durch Nitrirung ebenfalls in einen der Muttersubstanz gegenüber andersartig wirksamen Körper umgewandelt. Während das Thebain strychninähnlich wirkt, eine periphere Muskelwirkung vermissen lässt, lösen Injectionen mit dem Nitroproduct[1]) Muskelflimmern und fibrilläre Zuckungen aus, auf electrische Reizung zeigt die Zuckungscurve Verlangsamung der Contraction und Verlangsamung der Erschlaffung.

Das Nitro-atropin (Einhorn und Fischer)[2]) und das Nitro-sanguinarin, ein Oxydationsproduct der Sanguinarins, das ich durch Oxydation mit Salpetersäure darstellte, verursachten beim Frosche keine Erscheinungen.

---

1) Thebain löst sich auf Salpetersäurezusatz unter starker Gasentwickelung mit hochrother Farbe. Erwärmt man die Lösung im Wasserbade bis auf 60° und kühlt dann ab, so entsteht ein lichtgelber Niederschlag, der, mit Alkohol thebainfrei gewaschen, in Wasser gelöst zu obigen Versuchen verwendet wurde.

2) Einhorn und Fischer, Deutsche chem. Berichte Bd. XXV. S. 1890. 1892.

Die besprochene Reihe von Nitrokörpern zeigt, dass thatsächlich durch die Einführung der Nitrogruppe in die verschiedensten Alkaloidmolecüle die Wirkung derselben qualitativ verändert wird. Gleichwohl besitzen die Nitrokörper keine der Nitrogruppe entsprechende gemeinsame Wirkungsweise.

Zu einem gleichen Schluss führt die vergleichende Untersuchung Schadow's[1]) über die Wirkung des Nitropentans und Nitroaethans und der ihnen isomeren Verbindungen, des Amylnitrits und Aethylnitrits. Die durch die Nitrokörper verursachten Erscheinungen zeigten sich wesentlich different von denen ihrer isomeren und nicht substituirten Verbindungen.

Von allgemeinen Gesichtspunkten wäre als Resultat vorstehender Untersuchung anzuführen:

1. Dass dem Thierkörper wohl eine Reductionskraft für nitrosubstituirte Phenole zukommt, diese aber quantitativ so gering ist, dass sie zur Erklärung der physiologischen Wirkung ausser Betracht gelassen werden kann.

Es steht diese Erfahrung in einem gewissen Gegensatz zu dem Befunde von Kohn[2]), der fürs Kaninchen eine — allerdings im Darmlumen sich vollziehende — energische Reductionskraft für den Nitrobenzaldehyd nachgewiesen hat.

2. Dass die Paarung an Schwefelsäure, wie sie für Phenole in so grossem Umfange besteht, durch Einführung von Nitrogruppen in dieselben gehemmt wird.

3. Dass Pikraminsäure giftiger ist als Pikrinsäure.

4. Dass die curareartigen peripheren Wirkungen der Strychnosalkaloide durch Einführung der Nitrogruppe ebenso, wie es für die Alkylderivate derselben (Santesson)[3]) bekannt ist, in den Vordergrund treten.

---

1) Schadow, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. S. 194. 1877.

2) Kohn, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XVII. S. 285.

3) Santesson, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXV. S. 27

XI.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

160. Ueber die Innervation des Herzens.

Von

John B. Esslemont, M. B., aus Aberdeen.

(Mit 11 Abbildungen.)

Bei Beginn dieser Untersuchung war es meine Absicht, zunächst festzustellen, welche Veränderungen im Pulsvolumen durch Reizung der Acceleratoren hervorgerufen werden. Später erfuhr das Thema jedoch in dem Sinne eine Erweiterung, dass auch andere Beziehungen der extracardialen Nerven zur Herzthätigkeit berücksichtigt wurden.

Fast alle Forscher der Neuzeit auf diesem Gebiet stimmen in der Annahme überein, dass das Herz, sowohl des Warm- wie des Kaltblüters, von zwei verschiedenen Arten von Nervenfasern, allgemein als Hemmungs- und Acceleratorfasern bezeichnet, versorgt wird. Ueber die meisten Funktionen dieser Fasern herrscht unter den Forschern im Ganzen eine befriedigende Uebereinstimmung; nur bezüglich der Frage nach ihrem Einfluss auf das Pulsvolumen bestehen noch auseinandergehende Ansichten. Unsere Kenntnisse in dieser Frage können kurz etwa wie folgt zusammengefasst werden.

I. Hemmungsfasern.

Die hemmende Wirkung hat eine kurze Latenzzeit, erreicht bald ihr Maximum und verschwindet ziemlich rasch, wenn der Reiz aufhört. Der Herzrythmus ist während der Zeit stark herabgesetzt; das Herz steht oft still, die Diastole ist verlängert, nach Hunt[1]) und Donders[2]) ist auch die Dauer der Systole verlängert. Die

---

1) Reid Hunt, Direct and Reflex Acceleration of the Mammalian Heart etc. American Journal of Physiology. July 1899.

2) Donders, F. C., Archiv f. d. ges. Physiologie. Bd. I. S. 331. 1868.

diastolische Muskelerschlaffung ist verstärkt, so dass eine grössere Ausdehnung des Herzmuskels zwischen den einzelnen Schlägen erfolgt. [1])

Die Irritabilität und Leistungsfähigkeit des Herzens sind ebenfalls vermindert [2]). In Bezug auf die viel umstrittene Frage nach dem Pulsvolumen fanden Gaskell und Heidenhain, dass eine Reizung der Hemmungsfasern im Vagus beim Frosch eine Abschwächung des Herzschlages bewirkt. Le Gros und Onimus [3]) fanden andererseits, dass bei verschiedenen Thieren (Frosch, Kaninchen, Schildkröte u. s. w.) Reizung des Vagus zusammen mit Verlangsamung des Pulses eine bedeutende Vergrösserung des Pulsvolumens bewirkte. Coats [4]) und Löwit (l. c.) geben an, dass bei elektrischer Reizung des Vagus am Frosch manchmal eine Zunahme, manchmal eine Abnahme und manchmal gar keine Veränderung des Pulsvolumens zu constatiren sei.

II. Acceleratorfasern.

Die pulsbeschleunigende Wirkung hat eine relativ lange Latenzzeit, erreicht langsam ihr Maximum und überdauert die Reizung lange Zeit. Die Dauer sowohl der Systole als der Diastole ist verringert. [5]) Der Tonus des Herzmuskels ist während der Diastole verstärkt [6]), die Reizbarkeit des Muskels ist gleichfalls erhöht. Bis zu diesem Punkte herrscht, wie es auch im Falle der Hemmungsfasern constatirt war, Uebereinstimmung der Experimentatoren. Ueber die Effecte auf das Pulsvolumen ist die Divergenz der Meinungen

---

1) Gaskell, U. H., On the structure, distribution and function of the nerves which innervate the visceral and vascular systems. Journal of Physiology Vol. VII. S. 1. — Heidenhain, R., Untersuchungen über den Einfluss des Vagus auf die Herzthätigkeit. Archiv f. die ges. Physiologie Bd. XXVII. S. 383. 1882. — Löwit, M., Beiträge zur Kenntniss der Innervation des Herzens. Pflüger's Archiv Bd. XXIX. S. 469. 1882.

2) Gaskell, loc. cit. — Mc. William: Proc. of Physiol. Soc. Dec. 13. 1883. Journal of Physiol. Vol. IV.

3) Le Gros et Onimus, Journ. de l'anat. et de la Physiologie VII. p. 561.

4) Coats, J., Wie ändern sich durch die Erregung des N. vagus die Arbeit und die inneren Reize des Herzens? Ber. über die Verhdlg. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissenschaften. Leipzig 1869.

5) Hunt, loc. cit. — Frank, O., Verlangsamung und Beschleunigung des Herzschlages. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. und Physiologie in München. Heft I. 1894.

6) Gaskell, Löwit, Heidenhain, loc. cit. — Schmiedeberg, Untersuchungen über einige Giftwirkungen am Froschherzen. Ludwig's Arbeiten. 1870—71. S. 131.

ebenso gross wie im ersteren Falle. Gaskell und Heidenhain stimmen in der Annahme überein, dass die Reizung dieser Fasern beim Frosch („Sympaticus"-Fasern — Gaskell, „Verstärkungs"-Fasern — Heidenhain) die Grösse der Contractionen verstärkt. Roy und Adami[1]) fanden in der Regel Zunahme des Pulsvolumens, jedoch nicht proportional der Pulsbeschleunigung, und sie trat zeitweise auch ohne letztere ein. Mit einer starken Vermehrung der Pulszahl war eine Verminderung des Pulsvolumens verbunden. Schmiedeberg fand, dass Reizung des Vagus des mit nicotinhaltigem Serum vergifteten Froschherzens eine Beschleunigung des Herzschlages mit bedeutender Abnahme des Pulsvolumens bewirkte. Aehnlich beobachtete Löwit (l. c.), dass Reizung der Acceleratorfasern des Froschvagus in der Regel das Pulsvolumen vermindert.

Während jedoch die Beobachter im Allgemeinen in der Classification der zuleitenden Nervenbahnen des Herzens in die zwei oben erwähnten Gruppen übereinstimmen, haben sich in den letzten Jahren die Beweise, welche für die Nothwendigkeit einer weiteren Theilung dieser beiden Gruppen sprechen, gehäuft. Viele der schon citirten Autoren beobachteten, dass, obwohl nach Reizung sowohl der Hemmungs- als auch der Beschleunigungsfasern ein constantes Verhältniss zwischen der Art der Wirkung auf die Pulszahl und der Art der Veränderungen in der Contraction oder der Stärke des Herzens zu erkennen war, nichtsdestoweniger ein constantes Verhältniss in Bezug auf den Grad dieser Veränderungen nicht zu constatiren war. So z. B. fand man, dass eine starke Veränderung in der Pulszahl oft von einer relativ geringen Veränderung des Pulsvolumens begleitet war und umgekehrt. Der Gedanke, dass jede der beiden Gruppen der Hemmungs- und Beschleunigungsfasern eine weitere Theilung erfahren müsse, in Fasern, welche primär die Pulszahl beeinflussen, und andere, welche die Stärke der Contraction des Herzmuskels ohne Aenderung der Pulszahl reguliren, gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch Constatirung vieler Fälle, in welchen Veränderungen der einzelnen Contractionen ohne Aenderung in der Schlagfolge des Herzens einhergingen.

Gaskell[2]) beschreibt bei Schildkrötenherzen Fasern, deren einzige Function in ihrer Wirkung auf die Stärke der Contraction der Vorhöfe sich erstreckte ohne Aenderung der Schlagfolge. Er

1) Roy und Adami, Nach Tigerstedt, Lehrb. der Physiol. des Kreislaufes. Leipzig 1893.

2) Gaskell, Journ. of Physiol. Vol. IV. p. 43.

giebt an, dass Nüel ähnliche Beobachtungen gemacht habe. Heidenhain (l. c.) fand bei seinen Versuchen am Froschherzen, dass durch eine Anzahl von langsam aufeinanderfolgenden Inductionsschlägen auf den Vagus es möglich sei, die „systolische Grösse ohne Frequenzänderung allmählich sinken zu lassen, bis schliesslich der Herzschlag aufhört, ohne dass vor dem Verschwinden desselben die Pulsintervalle sich verlängerten. Bei Reizung des Vagus mittels concentrirter Chlornatriumlösung beobachtete er dagegen „Vergrösserung ohne Frequenzänderung".

Franck[1]) fand beim Hund, dass Beschleunigung ohne „Energiezunahme" eintreten kann und umgekehrt.

Wooldridge[2]) giebt an, dass nach Durchschneidung der „Kammernerven" des Säugethierherzens der Herzschlag geschwächt wurde, während die Pulsfrequenz unbeeinflusst blieb. In manchen Fällen verursachte peripherische Reizung der „hinteren Kammernerven" Steigen des Blutdruckes ohne Aenderung der Pulsfrequenz.

Wedenski[3]) beschrieb Fasern am Hundeherzen, welche den Charakter gewöhnlicher motorischer Nerven besitzen sollen. Von besonderem Interesse sind in dieser Beziehung die Versuche von Pawlow[4]) am Hund.

Bei Besprechung der Wirkungen nach Reizung des peripherischen Stumpfes des Vago-Sympathicus berichtet er über folgende Fälle:

a) „Bedeutende Verlangsamung hat bei verschiedenen Anfangshöhen kein Sinken des Blutdruckes zur Folge, in einigen Fällen combinirt sich mit der Pulsverlangsamung selbst Steigerung des Druckes."

b) „Bei minimaler Verlangsamung trat eine deutliche Senkung und Verflachung der Curve ein." Nach Vergiftung mit Convallaria majalis ergab Reizung des Vagus eine grössere oder kleinere Abnahme des Blutdruckes, aber „fast keine bemerkbare Veränderung des Pulses". Bei Reizung einzelner Nervenäste, welche vom Vagus sympathicus, Ganglion cervicale inferius oder der Ansa Viensenii zum Herzen führen, fand er einige Aeste, welche immer die Stärke der Herzcontractionen herabsetzten, während ihre Wirkung auf die Frequenz eine unbedeutende war. Dagegen fand er andere Fasern, welche eine „constante und oft bedeutende (bis 40 Proc.) pressorische Wirkung" hervorriefen, welche in manchen Fällen von einer Ver-

1) Franck, nach Tigerstedt, l. c.
2) Wooldridge, Archiv f. Anat. u. Phys., Physiol. Abthl. 1883. S. 537.
3) Wedenski, nach Pawlow.
4) Pawlow, Archiv f. Anat. u. Phys., Physiol. Abthl. 1889. S. 452 u. 498.

langsamung, in anderen von einer Beschleunigung, oder sowohl von Verlangsamung als auch von Beschleunigung in verschiedenen Phasen der Wirkung begleitet waren. „Eine fast beständige Erscheinung ist“, bemerkt er, „dass der pressorische Effect sehr langsam abnimmt, während einiger Minuten nach der Reizung, nachdem die Beschleunigung schon längst geschwunden.“ Er kommt zu dem Schlusse, dass 4 Arten von Nervenfasern, welche zum Herzen führen, zu unterscheiden sind und zwar:

1) Verlangsamungsfasern,
2) Beschleunigungsfasern,
3) Pulsvolumen vermindernde Fasern,
3) Pulsvolumen vergrössernde Fasern.

Er beruft sich zur Unterstützung dieser Ansicht auf einige Autoren, welche ich hier nicht citirt habe.

Im Vorstehenden sind nur die primären Effecte der Reizung berücksichtigt worden, viele der erwähnten Forscher machen jedoch darauf aufmerksam, dass die Reizung der Hemmungsfasern auch secundäre Wirkungen auf die betreffenden Functionen ausübt. Nach Acceleransreizung kann auf die Beschleunigung in Folge der Ermüdung eine Verminderung der Herzthätigkeit folgen. Gaskell (l. c.) nennt die beschleunigenden Nerven des Herzens „katabolische“ oder motorische und die Hemmungsfasern „anabolische“ oder trophische.

Versuche am Froschherzen.

A. Methode der Bestimmung des Pulsvolumens.

Zum Zwecke der Aufzeichnung der Veränderungen der Frequenz des Pulsvolumens und des Blutdruckes während der Reizung des Vagus schlug ich folgenden Weg ein. Das Herz sammt dem Vagus wurde nahezu in der von Coats beschriebenen Weise präparirt, das Präparat mittels eines horizontal gestellten Glasröhrchens, welches durch das Maul des Thieres ging, gestützt. Während des Versuches wurde die Circulation einer künstlichen Nährlösung durch das Herz unterhalten. (Die Nährlösung, welche in den meisten Fällen zur Verwendung kam, bestand aus Gummi arabicum 40 Th., Chlornatrium 12 Th., Wasser 2000 Th. Zuweilen wurden auch andere Lösungen angewandt, so z. B. bestehend aus 1 Th. Rinderserum auf 2 Th. 0,7 procent. Kochsalzlösung oder 1 Th. Rinderblut auf 3 Th. physiologische Kochsalzlösung, ohne merkliche Unterschiede im Resultat.) Die Nährlösung wurde vorher immer mit Sauerstoff gesättigt. Im

Uebrigen war die Anordnung im Princip wie bei den Versuchen am Williams'schen Apparat.

Die Menge der vom Herzen ausgetriebenen Flüssigkeit wurde in den ersten Versuchen durch Auffangen derselben in graduirten Gläsern gemessen, in den späteren Versuchen in der Weise bestimmt, dass die Tropfen im Fallen sich mittels eines elektrischen Signals automatisch auf einer rotirenden Trommel aufzeichneten. Die Grösse der Tropfen war während eines Versuches so gleichmässig, dass man die letztere Methode als eine ausreichend genaue bezeichnen konnte. Der arterielle Blutdruck, die Tropfenzahl der Nährflüssigkeit, die Zeit in Secunden und Zeit der tetanischen, d. h. faradischen Reizung, wurden alle gleichzeitig auf derselben Trommel registrirt.

B. Reizung des Vagus mit Nicotin vergifteter Herzen.

Es ist bekannt, dass das Nicotin die Hemmungsfasern des Vagus lähmt, während es die Acceleratorfasern nicht beeinflusst.[1] Um daher die Wirkung der Acceleratorfasern des Froschvagus zu studiren, wurden der durchströmenden Nährflüssigkeit kleine Mengen von saurem-weinsaurem Nicotin zugesetzt. Nachdem die Nicotin-Wirkung eingetreten war, verursachte tetanische Reizung des Vagus niemals eine Verlangsamung, sondern fast immer eine stärkere oder schwächere Beschleunigung des Herzschlages. Die letztere trat langsam ein, erreichte ihr Maximum durchschnittlich etwa 30—50 Secunden nach Beginn der Reizung und nahm dann allmählich ab, so dass das Herz 1—3 Minuten nach Beendigung einer kurzdauernden Reizung seine ursprüngliche Frequenz wiedererlangte. Das Maximum der Beschleunigung schwankte in den verschiedenen Versuchen recht bedeutend; betrug jedoch nicht selten 30—40 Proc. der ursprünglichen Frequenz. Die diastolische Erschlaffung des Herzmuskels war, soweit dies festgestellt werden konnte, während der Beschleunigung vermindert, so dass sich das Herz nicht in dem Maasse wie früher ausdehnte; die systolische Contraction war, im Einklang damit, verstärkt, so dass sich das Herz kräftiger zusammenzog. Die Veränderungen im Pulsvolumen, welche die Beschleunigung begleiteten, zeigten grosse Schwankungen. Bei geringer Zunahme der Pulsfrequenz erfolgte im Allgemeinen eine Zunahme des Pulsvolumens, welche, wie die Beschleunigung, langsam das Maximum erreichte und längere Zeit andauerte. Ihre Phasen waren sogar noch länger als die der Beschleunigung. Das Maximum des

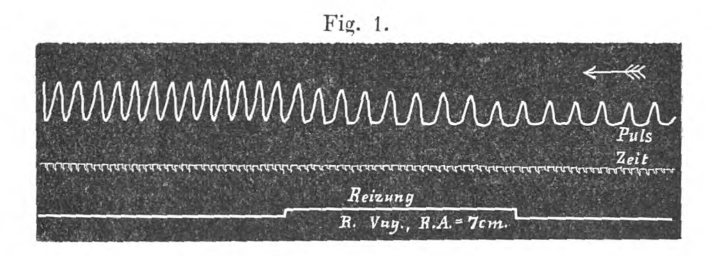
1) Schmiedeberg, loc. cit.

Volumens trat in der Regel erst 60—120 Secunden nach Beginn der Reizung ein und eine Vergrösserung desselben konnte häufig noch 2—4 Minuten nach Beendigung der Reizung constatirt werden. Die grösste Zunahme des Pulsvolumens betrug bis zu 70 Proc.

Ein marcantes Beispiel der gleichzeitigen Zunahme der Frequenz und des Volumens zeigt die Curve 1.

In diesen Fällen wurde die maximale Zunahme des Pulsvolumens früher als gewöhnlich erreicht und ging fast parallel mit der Zunahme der Pulsfrequenz, indem beide ihr Maximum 30—40 Secunden nach Beginn der Reizung erreichten und dann langsam abnahmen. Solche Fälle waren nicht sehr häufig. Gewöhnlich war eine Andeutung von Antagonismus zwischen der Veränderung der Beschleunigung und der Volumvergrösserung. War die Pulsbeschleunigung sehr erheblich, so war sie häufig von einer Abnahme des Pulsvolumens begleitet, indem die diastolische Erschlaffung des Ventrikels ver-

Fig. 1.



mindert war. In einem oder dem anderen Falle gerieth der Ventrikel auf der Höhe der Pulsbeschleunigung in einen pseudo tetanischen Zustand, ähnlich dem, wie ihn Schmiedeberg beobachtet hat, wobei das Pulsvolumen ungemein klein wurde. So wurde die Curve, welche die Schwankungen im Pulsvolumen wiedergab, häufig eine recht complicirte, indem sie zunächst nach Beginn der Reizung stieg, bei Annäherung an das Maximum der Beschleunigung abfiel, dann ihren höchsten Punkt erreichte, als die Beschleunigung abnahm und schliesslich allmählich auf ihr ursprüngliches Niveau sank. In anderen Fällen war der erste Effect Pulsbeschleunigung und Volumenabnahme; als daher die Pulsbeschleunigung abnahm, stieg das Pulsvolumen auf seinen ursprünglichen Betrag. In einem Versuche z. B. erfolgte nach einer Reizung von 28 Secunden in 40 Secunden eine Pulssteigerung von 25 auf 38 pro Minute, also um 50 Proc. In derselben Zeit nahm das Pulsvolumen stetig bis zu 95 Proc. ab. Ungefähr 70 Secunden nach Beginn der Reizung war der Puls auf 36 gesunken und hatte sein ursprüngliches Volumen erreicht. Nach

100 Secunden betrug die Frequenz 33, das Volumen hatte um 4 Proc. des ursprünglichen zugenommen. Frequenz und Volumen nahmen dann langsam ab, und standen 4 Minuten nach dem Beginn der Reizung etwas über die ursprünglichen Beträge. In einzelnen wenigen Fällen wurde keine Zunahme des Pulsvolumen während irgend einer Periode, sondern bloss eine Abnahme desselben beobachtet, welche mit der Beschleunigung zusammenfiel. Die absolute Pulsfrequenz scheint an sich einen Einfluss auf die Veränderung des Pulsvolumen auszuüben. Die Fälle, in denen eine Volumenzunahme mit der Pulsbeschleunigung einherging, betrafen meistens schwach pulsirende Herzen. In solchen Fällen, in denen die Frequenz vor der Reizung verhältnissmässig hoch war, war die Beschleunigung gewöhnlich von vorne herein von einer Abnahme des Pulsvolumens begleitet, während eine Zunahme desselben im Allgemeinen eintrat, wenn die Frequenz abnahm. Auch schien es, dass der Arterien- und Venendruck von Einfluss auf die Veränderungen im Pulsvolumen sind. So wurde in einem Falle, als der Venendruck 8 cm der Nährflüssigkeit betrug, die Zunahme in der Frequenz von einer Abnahme im Pulsvolumen begleitet, als jedoch der Venendruck auf 12 cm stieg, wurde die Beschleunigung von einer geringen Vergrösserung des Pulsvolumens begleitet. In anderen Fällen jedoch riefen Veränderungen in dem Venendruck keine bedeutenden Veränderungen in dem Verhältniss zwischen Pulsvolumen und -Frequenz hervor. Die Fälle grösster Pulsvolumenzunahme wurden beobachtet, wenn der Arteriendruck ein niedriger war.

Die in der Zeiteinheit ausgepumpte Menge von Flüssigkeit erreichte ihr Maximum annähernd gleichzeitig mit dem Maximum der Pulsfrequenz, aber in den Fällen, in welchen die Beschleunigung mit einer grossen Abnahme des Pulsvolumens einherging, der Ventrikel in einem Zustand von pseudo-tetanischer Contraction sich befand, war der Ausfluss entsprechend verringert, und erreichte sein Maximum später, wenn das Pulsvolumen wieder zugenommen hatte.

C. Reizung des Vagus an atropinvergiftetem Herzen.

Schmiedeberg (l. c.) beobachtete, dass nach Lähmung des Hemmungsmechanismus durch Atropin bei Vagusreizung eine Beschleunigung eintrat, welche jedoch nicht so ausgesprochen war als die nach Nicotin. Heidenhain (l. c.) fand, dass die von ihm nach Vergiftung mit Atropin erhaltenen Curven denjenigen nach Nicotinvergiftung ganz ähnlich waren. Die Resultate, welche ich mit diesen beiden Agentien erhalten habe, waren einander sehr

ähnlich. Nach Atropin ebenso wie nach Nicotin war bei Vagusreizung für gewöhnlich eine Zunahme, sowohl der Frequenz wie des Pulsvolumens zu constatiren, die erstere erreichte ihr Maximum etwa 20—50 Secunden und die letzteren etwa 60—100 Secunden nach Beginn der Reizung. In einem Versuche z. B., in welchem die Reizung des Vagus etwa während 3 1/2 Minuten fortgesetzt wurde, betrug die Frequenz vor der Reizung 36 pro Minute, bei Beginn der Reizung stieg sie langsam auf 44 pro Minute, also etwa um 20 Proc.; das Maximum wurde nach etwa 25 Secunden erreicht; 2 oder 3 Schläge zeigten sofort nach Beginn der Reizung eine geringe Zunahme an Volumen. Als jedoch die Beschleunigung eintrat, war eine bedeutende Abnahme des Pulsvolumens zu beobachten. Vor dem Eintritt des Maximums der Beschleunigung wurde wieder eine Volumenzunahme bemerkbar, und nach 70 Secunden war das Pulsvolumen 20 Proc. über dem ursprünglichen Betrag. Um diese Zeit war die Frequenz auf 37 gesunken, betrug also nur einen Pulsschlag pro Minute mehr als vor der Reizung. Nach 2 Minuten bleibt das Pulsvolumen fast auf der maximalen Höhe, während die Frequenz auf 35, also etwas unter die ursprüngliche Zahl heruntergegangen ist. Nach 3 Minuten beträgt die Zunahme des Pulsvolumens etwa 8 Proc., während die Frequenz 35 ist; 1 1/2 Minuten nach Beendigung der Reizung hatte das Pulsvolumen die anfängliche Grösse, während die Frequenz auf 33 pro Minute, also 8 Proc. unter dem Anfangswerth, gefallen war.

In einem Falle, in welchem eine Veränderung der Frequenz nach einer Reizung von etwa 27 Secunden nicht eintrat, zeigte das Pulsvolumen eine Zunahme von 20 Proc.; das Maximum wurde 20—30 Secunden nach Beginn der Reizung erreicht; nach 100 Secunden war immer noch eine Zunahme von 14 Proc. am Pulsvolumen zu constatiren.

Es ist sehr bemerkenswerth, dass hier bei gänzlichem Fehlen einer Beschleunigung eine Zunahme des Pulsvolumens eintrat. Dieser Fall spricht unzweifelhaft dafür, dass die Zunahme des Pulsvolumens bei der Vagusreizung unabhängig von der Beschleunigung ist. Die Veränderungen im Pulsvolumen, welche für gewöhnlich an den mit Nicotin oder Atropin vergifteten Herzen eintreten, sind das Resultat einer Interferenz dieser beiden Wirkungen.

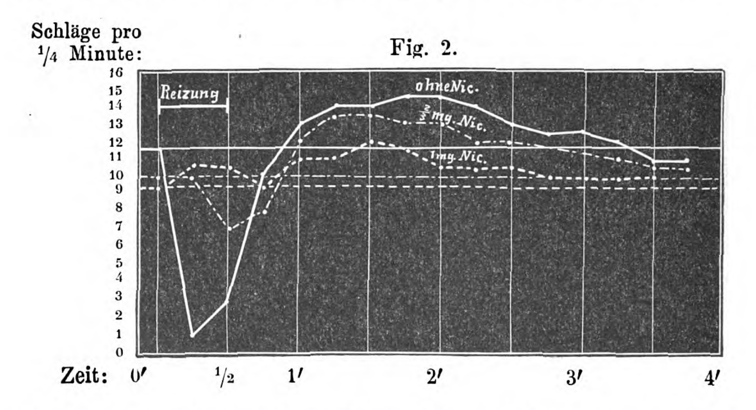
D. Reizung des Vagus am nicht vergifteten (normalen) Herzen.

Die Resultate der Reizung des Vagus bei unvergifteten Herzen sind complicirterer Natur als diejenigen, welche man bei Herzen er-

zielt, die mit Nicotin oder Atropin vergiftet sind. Man kann die Wirkung zweckmässig in 2 Phasen eintheilen, in den primären Effect, welcher sofort nach Beginn der Reizung eintritt und längere oder kürzere Zeit dauert, und den secundären Effect oder die Nachwirkung, welche allmählich den ersteren verdrängt, indem sie für gewöhnlich nach dem Aufhören einer kurzen und vor dem Aufhören einer längeren Reizung eintritt.

Der secundäre Effect ist demjenigen sehr ähnlich, welchen man nach Vagusreizung am nicotinisirten Herzen erzielt. Figur 2 ist ein typisches Beispiel für die Veränderungen in der Frequenz eines Herzens nach Reizung des Vagus vor und nach der Vergiftung

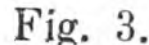
Fig. 2.

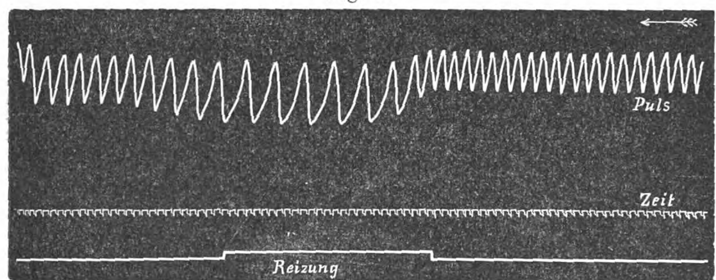


mit Nicotin. Dieser Versuch wurde am Herzen in situ bei intactem Kreislauf ausgeführt. In jedem der 3 Fälle, welche hier wiedergegeben sind, wurde derselbe Vagus durch einen gleichstarken Strom während gleicher Zeiten (30 Secunden) gereizt. Man sieht, dass vor der Vergiftung eine stärkere Hemmung während der Reizung eintritt, nach einer kleineren Gabe von Nicotin wird diese Hemmung nahezu, nach einer grösseren Gabe vollständig aufgehoben. Die Nachwirkung ist jedoch in allen 3 Fällen ziemlich gleich. Die Beschleunigung tritt langsam ein, erreicht etwa 1—1 1/2 Minuten nach Beendigung der Reizung ein Maximum von 25—35 Proc. und verschwindet dann allmählich, sodass sie 2 1/2—3 Minuten nach dem Aufhören der Reizung fast ihren normalen Werth wieder erreicht hat.

Beim unvergifteten Herzen wurde die grösste Beschleunigung etwa 1/2 Minute später als beim nicotinisirten Herzen erreicht, wahrscheinlich wegen der vorhergehenden Hemmung. Die primären Effecte der Vagusreizung am unvergifteten Herzen wiesen bedeutende Verschiedenheit auf.

1. In des Mehrzahl der Fälle erfolgte Verlangsamung. Wenn das Herz bei künstlicher Circulation arbeitete, so trat die Hemmungswirkung niemals so leicht ein, als bei der natürlichen Circulation und ein Stillstand von mehr als ein paar Secunden Dauer wurde nie beobachtet. Häufig trat der Fall ein, dass die Reizung des Vagus das eben blossgelegte Herz während einiger Secunden zum Stillstand brachte, eine ähnliche spätere Reizung während der künstlichen Circulation dagegen nur eine verhältnissmässig geringe Verlangsamung des Herzens verursachte. Die Verlangsamung des Herzens ging im Allgemeinen mit einer Verminderung des Pulsvolumens einher. Das Maximum der Abnahme wurde im Allge-


Fig. 3.



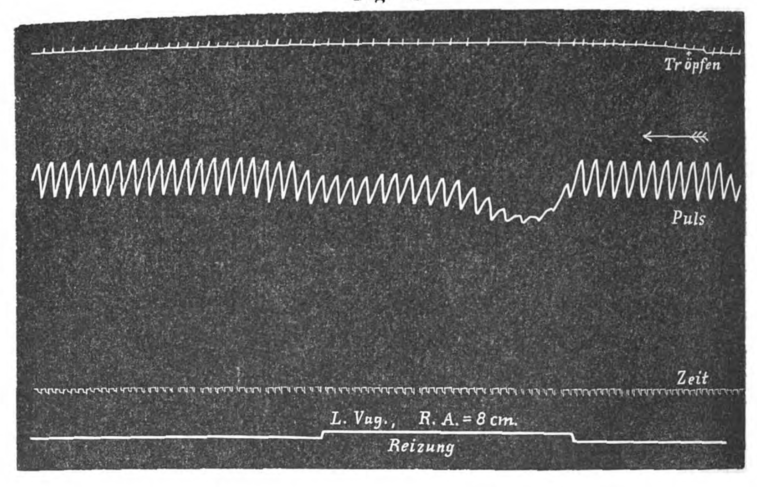
meinen innerhalb der Zeit von 3 oder 4 Herzschlägen nach Beginn der Reizung erreicht und die Verlangsamung verschwand rasch nach Beendigung einer kurzen Reizung. Manchmal, wenn ein Stillstand von wenigen Secunden eintrat, zeigten die letzten Schläge vor und die ersten Schläge nach dem Stillstand eine sehr geringe Aenderung des Volumens im Vergleich mit Pulsen vor der Reizung[1]), in anderen Fällen war die Verlangsamung von einer starken Vergrösserung der einzelnen Schläge begleitet, so z. B. in dem Versuch, welchen Curve 3 veranschaulicht. Die Zunahme erreichte in diesem Falle ihr Maximum 2 oder 3 Herzschläge nach Beginn der 26 Secunden dauernden Reizung und verschwand nach dem Aufhören der letzteren allmählich zugleich mit der Verlangsamung.

2. In manchen Fällen wurde die Frequenz nur sehr wenig beeinflusst, während bedeutende Veränderungen im Pulsvolumen eintraten, im Allgemeinen im Sinne einer Abnahme (Curve 4). In dem Versuch, welcher in Curve 4 wiedergegeben ist, nahm die Frequenz sehr wenig ab, dennoch war eine bedeutende Verkleinerung des

1) Vgl. Heidenhain, l. c.

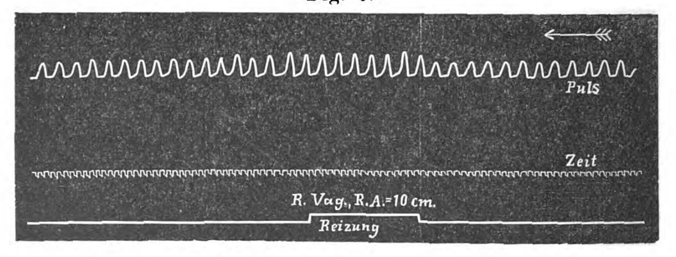
Pulsvolumens eingetreten. In diesem Falle erreichte die Verkleinerung ihr Maximum sehr rasch, begann aber beim 4. oder 5. Schlag

Fig. 4.



nach Beginn der Reizung zurückzugehen, indem die Schläge noch während der Reizung grösser wurden, um beim Aufhören der letzteren plötzlich noch mehr zuzunehmen. Curve 5 veranschaulicht den einzigen von mir beobachteten Fall, in welchem Reizung des Vagus

Fig. 5.

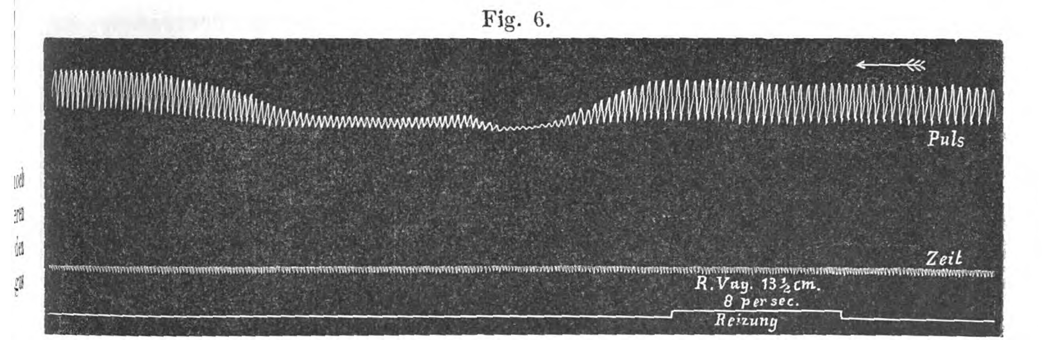


keine merkliche Veränderung in der Frequenz, aber eine nicht unbedeutende Zunahme des Pulsvolumens bewirkte. Anders wie beim nicotinisirten Herzen erreichte sie ihr Maximum sehr rasch und nahm dann sofort wieder trotz fortgesetzter Reizung ab. In diesem Falle war die Pulsfrequenz eine geringe, sie betrug nur 24 pro Minute, und der arterielle Druck ebenfalls niedrig, indem er nach jeder Contraction auf das Niveau des Venendruckes fiel. Wie schon bei Besprechung des nicotinisirten Herzen erwähnt, schienen geringe Pulsfrequenz und niedriger arterieller Druck eine Zunahme des

Pulsvolumens zu begünstigen. Das Resultat des Versuches, welchen Curve 5 veranschaulicht, war durch Reizung des rechten Vagus erhalten. Bei demselben Frosch unter den gleichen Versuchsbedingungen bewirkte Reizung des linken Vagus bedeutende Verlangsamung und geringe Abnahme des Pulsvolumens. Solche Fälle wie diese, in welchen der rechte und der linke Vagus ganz verschiedene Effecte hervorriefen, waren nicht ungewöhnlich, doch war bei verschiedenen Fröschen eine Gleichförmigkeit in dieser Beziehung nicht zu constatiren.

3. In einer grossen Anzahl von Fällen sowohl bei intacter natürlicher Circulation als auch nach Herstellung des künstlichen Kreislaufs trat primär Beschleunigung beim unvergifteten Herzen ähnlich wie bei einem mit Nicotin oder Atropin vergifteten ein. In manchen

Fig. 6.



dieser Fälle liess sich eine geringe Hemmung während der Reizung nachweisen; das Pulsvolumen erfuhr eine plötzliche Zunahme nach Beendigung der Reizung. Heidenhain (l. c.) beschrieb auch Fälle, in welchen Reizung des Vagus am unvergifteten Herzen die gleichen Effecte hervorrief, wie am nicotinisirten. Auch Gaskell[1]) erwähnt Fälle, in welchen primär Beschleunigung eintrat. In manchen dieser Fälle stand der Ventrikel ganz still, während die Vorhöfe schneller als vorher schlugen. Ein bemerkenswerthes und ungewöhnliches Resultat zeigt Curve 6. In diesem Falle wurde der Vagus durch eine Reihe von Inductionsschlägen (etwa 8 in der Secunde) während 40 Secunden gereizt. Während der ersten 20 Secunden der Reizung verlangsamte sich der Puls um ein Geringes, um darauf während der übrigen 20 Secunden, die ursprüngliche Zahl der Schläge (27 pro Minute) wieder zu erreichen. So lange die Reizung dauerte, war das Pulsvolumen um ein Geringes vergrössert, nach Beendigung

1) Gaskell, Transactions of Roy. Soc. 1882. p. 993.

der Reizung nahm die Frequenz langsam zu bis auf 32 pro Minute, also um etwas über 14 Proc. Gleichzeitig wurde das Pulsvolumen rasch kleiner. Die diastolische Ausdehnung oder Excursion wurde immer unvollständiger, bis der Ventrikel in einen Zustand tetanischer Contraction überging, ähnlich wie es bei nicotinisirten Herzen manchmal vorkommt, indem die einzelnen Schläge kaum merkbar sind. Diese tetanischen Contractionen (Systolen) verschwanden langsam und die Pulse kamen allmählich wieder auf ihr ursprüngliches Volumen, jedoch blieb die Frequenz, etwa 32 pro Minute, während mehrerer Minuten bestehen. Dieser eigenartige Erfolg der Reizung ist auch schon von anderen Autoren beschrieben worden. In diesem Versuche ist also die diastolische Pulsverkleinerung unabhängig von der Pulsbeschleunigung, denn sie hört auf, während die Beschleunigung anhält. Bei Herzen, welche in ihrer Functionsfähigkeit gelitten hatten, und bei welchen der Ventrikel erst auf jede 2. oder 3. Contraction der Vorhöfe antwortete, verursachte Reizung des Vagus als Nachwirkung häufig das Eintreten des normalen Rhythmus. In anderen Fällen, in welchen die Vorhöfe und der Ventrikel beide aufgehört hatten zu schlagen und nur die grosse Vene und der Sinus noch pulsirten, erfolgten auf Reizung des Vagus einige Contractionen der Vorhöfe und des Ventrikel. Aehnliche Beobachtungen wurden schon von Heidenhain, Gaskell u. Anderen gemacht.

E. Ueber den Einfluss der Blosslegung und Berührung des Herzens auf die Vaguswirkung.

Gaskell (l. c.) fand, dass Blosslegung des Herzens, Unterbrechung der Circulation und die Einwirkung von Giften die Hemmungswirkung des Vagus früher aufhoben, als seinen beschleunigenden und pulsvergrössernden Einfluss.

Heidenhain fand, dass Reizung des Vagus durch langsam aufeinander folgende Inductionsschläge gewöhnlich eine Abnahme sowohl der Frequenz als der Grösse der Contractionen hervorrief, wenn das Herz frisch war. Eine ähnliche Reizung am ermüdeten Herzen brachte eher eine Abnahme des Volumen allein hervor, ohne die Frequenz zu beeinflussen. Löwit (l. c.) beobachtete, dass alle Substanzen, welche die Reizbarkeit des Froschvagus vernichten, zunächst die Hemmungsfasern unerregbar machen. Ich habe schon erwähnt, dass in meinen Versuchen mit künstlichem Kreislauf die Hemmungswirkung weniger leicht zu erzielen war, als bei natürlicher Circulation. Setzt man das Herz und den Vagus dem Einfluss der Luft aus, so scheint, falls man diese Theile feucht hält, kein

merklicher Einfluss auf die hemmende Wirkung des Nerven zu Stande zu kommen, denn ich habe wiederholt gefunden, dass 2—3 oder sogar 4 Tage nachdem das Herz blossgelegt, und der Vagus präparirt worden war, Reizung des Nerven immer noch Herzstillstand für längere Zeit bewirken konnte, wenn die Circulation intact war.

Gewisse mechanische Einwirkungen auf das Herz vermindern jedoch sehr bald die hemmende Wirkung des Vagus. Dieses zeigte sich in unzweideutiger Weise in einigen Versuchen, welche ich mit Cash's Kardiograph anstellte. Bei Versuchen mit diesem Apparat wird der Frosch auf den Rücken gelegt und das Herz blossgelegt. Eine kleine Brücke aus Vulcanit oder Metall wird vorsichtig unter das Herz geschoben, um demselben eine starre Stütze zu geben, während 2 leichte Hebel, der eine auf den Vorhöfen, der andere auf dem Ventrikel ruhend, deren Bewegungen registriren. Die Versuche, mit diesem Apparat Curven zu bekommen, welche die Veränderungen des Herzen während starker Hemmung durch den Vagus zeigen sollten, misslangen mir öfters; die stärkste Reizung verursachte weder einen Stillstand, noch eine bedeutende Verlangsamung, während vor der Application dieses Apparates leicht ein Stillstand erzielt worden war. In diesen Versuchen wurde der Vagus gewöhnlich durch eine Reihe von Inductionsschlägen, 4 pro Secunde, gereizt, eine Art der Reizung, welche, wie später gezeigt werden soll, die Herbeiführung einer länger dauernden Hemmung des Herzens begünstigt. Application der Brücke ohne die Hebel oder der Hebel ohne die Brücke bewirkte ein ähnliches Resultat. In jedem Falle wurde der hemmende Einfluss des Vagus innerhalb weniger Minuten vermindert.

Die verschiedenen Fälle zeigten unter sich im Einzelnen bedeutende Abweichungen. So verursachte in einem Falle, nachdem das Herz einige Minuten auf einer Metallbrücke gelegen hatte, Reizung des Vagus, welche vorher Stillstand des ganzen Herzens verursacht hatte, eine geringe Beschleunigung der Frequenz des Venensinus und der Vorhöfe. Zunächst folgte der Ventrikel dem Vorhofrhythmus, jedoch waren die Contractionen abgeschwächt, blieben zeitweise aus und hörten nach einigen Secunden auf. Nachdem der Ventrikel während etwa einer Minute im Stillstand erhalten worden war, wurde die Reizung unterbrochen, worauf der Ventrikel wieder zu schlagen anfing, zunächst intermittirend, nach kurzer Zeit aber in gleichmässigem Rhythmus. In diesem Falle hatte der Vagus seine Fähigkeit, die Contractionen des Sinus und der Vorhöfe zu verlangsamen oder zum Stillstand zu bringen, verloren, vermochte

aber noch den Ventrikel zum Stillstand zu bringen. In einem anderen Falle verringerte Reizung des Vagus vor dem Eingriff am Herzen die Frequenz um zwei Drittel. Darauf wurde der Hebel auf die Vorhöfe gesetzt und einige Minuten auf denselben ruhen gelassen; die Brücke wurde nicht unter das Herz geschoben. Gleich darauf verursachte eine ähnliche Reizung wie vorher keine Verlangsamung der Frequenz, während die Schläge der Vorhöfe und des Ventrikels stark abgeschwächt waren und ein oder zwei Mal aussetzten. Der Venensinus setzte seine Schläge nicht aus. In anderen Fällen wurde die hemmende Wirkung des Vagus durch das Einschieben der Brücke unter das Herz oder auch durch Application eines Hebels auf demselben aufgehoben, jedoch behielt der Vagus seinen Einfluss auf die Stärke der Contractionen namentlich der Vorhöfe. Die Veränderung in dem Einfluss des Vagus auf das Herz durch diese Vornahmen war eine so auffallende, dass ich zunächst an eine zufällige Vergiftung durch Atropin oder eine ähnliche Substanz dachte und als Ursache dieser Erscheinungen annahm. Es wurden daher sämmtliche Instrumente und alles, was mit dem Herzen in Berührung kommen musste, sorgfältig gereinigt, ohne dass jedoch das Resultat geändert worden wäre. Andere Brücken aus Metall, Vulcanit und auch aus Glas wurden unter das Herz gebracht, und obgleich die grösste Vorsicht beobachtet wurde, um jede Läsion oder rauhe Behandlung des Herzens zu vermeiden, trat dennoch immer dieselbe Veränderung in stärkerem oder geringerem Maasse in jedem Falle ein. Wenn man die Brücke derartig anbrachte, dass nur der Ventrikel aufruhte, war die beobachtete Wirkung nur eine geringe.

Ich beobachtete verschiedene Male, dass, wenn der Frosch von dem Apparat abgenommen wurde, der Vagus allmählich seine hemmende Wirkung auf das Herz wieder gewann. Wenn z. B. Vagusreizung, während das letztere auf der Brücke ruhte, Beschleunigung bewirkte, so erhielt man eine Stunde nach der Beseitigung der Brücke eine geringe, nach 2 Stunden eine stärkere Verlangsamung und nach $2^1/_2$—5 Stunden Herzstillstand, wie ursprünglich. Dieser Versuch — die hemmende Wirkung des Vagus durch die Application der Brücke und die Erholung nach Entfernung der letzteren — wurde in einigen Fällen 2—3 Mal am selben Frosch wiederholt.

Mechanische Reizung des Herzens mittels eines Glasstäbchens bewirkte zuweilen ähnliche Effecte wie die Application der Brücke oder der Hebel. In anderen Fällen jedoch bewirkte eine Massage der verschiedenen Theile des Herzens keinen bemerkenswerthen Einfluss auf die hemmende Function des Vagus.

Die oben beschriebenen Versuche wurden an Rana esculenta, ein Versuch auch an Rana temporaria ausgeführt. In diesem Falle verursachte die Application des Apparates einen Effect, welcher in der Art der gleiche, aber graduell geringer war als der, welcher bei Rana esculenta erzielt wurde. Das steht in Einklang mit der von Löwit bei der Besprechung seiner cardiographischen Versuche am Froschherzen gemachten Bemerkung: „Rana esculenta erwies sich als durchaus ungeeignet, da bei dieser der Vagus stets seine Erregbarkeit sehr rasch einbüsste."

F. Der Einfluss der Anzahl und der Schnelligkeit der Aufeinanderfolge der elektrischen Einzelreize auf die Vaguswirkung.

Stirling[1]) fand, dass Reflexbewegungen nur durch wiederholte Reize auf centripetalleitende Nerven ausgelöst werden: „Reflexe werden durch einfache Inductionsschläge nur dann ausgelöst, wenn diese sehr stark sind." Wenn einzelne Reize (Inductionsschläge) mit genügender Schnelligkeit aufeinander folgen, so summiren sie sich und die Reflexbewegung findet statt. Der minimale Betrag der aufeinanderfolgenden Reize, welcher für die Summation erforderlich ist und bei welchem der maximale Effect eintritt, ist für verschiedene Reflexe ein wechselnder.

So fanden Kronecker und Nicolaides[2]) bei dem gefässverengernden Reflex am Hunde, dass 2—3 Inductionsschläge in der Secunde die minimale Schnelligkeit ist, bei welcher eine Summation eintritt, während 20—30 Einzelreize in der Secunde eine maximale Wirkung hervorbrachten.

Barbèra[3]) fand, dass die Contractionen der glatten Musculatur des Froschmagens in dieser Hinsicht einer Reflexbewegung ähnlich sind. Einzelne Reize von mässiger Stärke bewirkten keine Contractionen, während Reize in Intervallen von 8 Secunden sich eben summirten und kleinere Contractionen hervorriefen. Bei einer Aufeinanderfolge von 4 Schlägen in der Secunde wurde die maximale Wirkung erreicht. Die Contraction nahm ihren Anfang nicht an dem Punkte, welcher gereizt wurde, sondern fast regelmässig an der Cardia, gleichgiltig, wo die Electrode aufgesetzt war. Diese Thatsache erinnert sehr an das Ergebniss eines Versuches nach der Anordnung von Stannius, in welchem Reizung der Innen-

1) Stirling, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig. 1874. S. 287.

2) Kronecker und Nicolaides, Archiv f. Anat. u. Physiol.; Physiolog. Abth. 1883. p. 27.

3) Barbèra, Zeitschr. f. Biologie Bd. XXXVI. S. 239. 1898.

fläche des Ventrikels mittels einer Nadel zuerst Contractionen der Vorhöfe und dann erst des Ventrikels hervorrief.

Wood[1]) beobachtete, dass die gestreifte Musculatur des Schleiendarmes durch eine ähnliche Eigenthümlichkeit sich auszeichnet. Bei einem einzigen Inductionsschlag von mässiger Stärke erwies sie sich nicht reizbar, während durch eine Reihe von gleich starken Schlägen in kurzer Zeit eine starke Contraction hervorgerufen wurde. Die Summation der Reize begann in diesem Falle bei Intervallen von $^1/_5$ Secunde und war eine maximale bei Intervallen von $^1/_{20}$ Secunde. In Anbetracht der eben erwähnten Thatsachen versuchte ich den Effect einzelner Inductionsschläge und von Reihen derselben mit verschiedener zeitlicher Aufeinanderfolge auf den Froschvagus zu bestimmen, da es wohl möglich schien, dass sowohl Hemmung wie Beschleunigung des Herzens durch einen besonderen localen Nervenmechanismus in der Art einer Reflexbewegung zu Stande kämen. In Anbetracht der Thatsache, dass bei Vagusreizung die Differenz zwischen Latenzzeit und Nachwirkung bei beiden Wirkungen, der Hemmung und Beschleunigung, so auffallend war, hoffte ich, dass es möglich sein wird, einen Reizungsmodus zu finden, welcher eine dieser beiden Wirkungen auslösen würde, sich der anderen gegenüber aber als subminimal erweisen könnte. Schon ältere Forscher wandten den Wirkungen einzelner und mehrerer aufeinanderfolgender Inductionsschläge auf den Vagus ihre Aufmerksamkeit zu. Donders[2]) fand bei Kaninchen, dass Reizung des Vagus durch einen einzelnen Inductionsschlag nur eine sehr geringe oder gar keine Verlangsamung des Herzens verursachte. In keinem Falle trat ein Stillstand von der Dauer eines Herzschlages ein. Sehr starke Schläge von einem Rhumkorff'schen Inductionsapparat hatten keine grössere Wirkung als die eines gewöhnlichen Schlittenapparates von Dubois-Reymond. Auch Tarchanoff[3]), der ebenfalls an Kaltblütern experimentirte, fand, dass einzelne Schläge mit dem Rhumkorff nur ganz unbedeutende Verlangsamung bewirkten. Le Gros und Onimus (l. c.) geben an, dass die Anzahl und die Schnelligkeit der Aufeinanderfolge der Schläge einen viel grösseren Einfluss auf den Vagus ausüben als die Stärke derselben. Sie fanden, dass bei Kaltblütern 2 oder 3 Unterbrechungen pro Secunde ausreichten, einen

1) Wood, Verhandl. der physiolog. Gesellsch. zu Berlin. Arch. f. Anat. und Phys. Physiol. Abth. 1898. S. 536.

2) Donders, Pflüger's Archiv Bd. I. S. 331. 1868.

3) Tarchanoff, vgl. Tigerstedt, a. a. O.

Stillstand des Herzens hervorzubringen. Erniedrigung des Blutdruckes und Verlangsamung der Herzschläge waren sowohl bei Warm- wie bei Kaltblütern um so grösser, je häufiger die Unterbrechungen des Stromes erfolgten.

Heidenhain (l. c.) giebt an, dass einzelne Inductionsschläge, auf den Froschvagus applicirt, eine Abnahme des Pulsvolumens während einiger Herzschläge bewirkten, dass sie bei stärkeren Strömen eine weitere Abnahme der Schläge verursachten, sowie Verlängerung der Zeitintervalle zwischen den einzelnen Schlägen, und dass dieser Effect um so ausgesprochener wurde, je länger dies Experiment am Herzen dauerte. Es ist jedoch zu bemerken, dass in dem angeführten Versuche doppelte Inductionsschläge, Schliessungs- und Oeffnungsschläge, angewandt wurden und dass Zeitintervalle von nur 18—45 Secunden zwischen diesen Doppelschlägen lagen. Die Curve zeigt, dass das Herz sich noch nicht vollständig von der Wirkung eines Doppelschlages erholt hatte, wenn der nächste schon erfolgte, so dass die scheinbar vermehrte Empfänglichkeit des Herzens bei längerer Dauer des Versuches in Wirklichkeit auf Summation der Reize zurückzuführen ist. Die Thatsache, dass in meinem so, gleich zu beschreibenden Versuch der hemmende Einfluss des Vagus, nachdem Herzstillstand eingetreten war, 1 oder 2 Minuten oder länger nach Aufhören der Reizung bemerkbar blieb, spricht dafür, dass eine solche Summation nicht unmöglich ist.

Wie Le Gros und Onimus fand Heidenhain, dass die Abnahme der Kraft und Frequenz des Herzschlages mit der Stärke und auch mit der Anzahl der Reize zunahm. Er sagt weiter: „Bei glücklicher Wahl der Reizintervalle und der Stromintensität gelingt es, wenn man die Reizpausen allmählich verkürzt, die Systolengrösse ohne Frequenzänderung allmählich sinken zu lassen, bis schliesslich der Herzschlag aufhört, ohne dass vor dem Verschwinden desselben die Pulsintervalle sich verlängert hatten . .“

„Nicht immer gelingt es, dasjenige Verhältniss von Stromstärke und Reizintervallen zu treffen, bei welchem die Pulsgrösse allein (ohne die Frequenz) abnimmt. Am günstigsten hierfür sind schon etwas ermüdete Herzen. Häufig ändern sich jene beiden Werthe gleichzeitig und zwar in der Regel in dem Sinne, dass schwächere Ströme von geringerem Zeitabstand in höherem Maasse die Systolegrösse als die Pulsfrequenz und stärkere Ströme von grösserem zeitlichem Abstand mehr die Zahl der Pulse als ihre Grösse beeinflussen.“

In diesen Versuchen von Heidenhain wurden das Herz und die Vagi herausgeschnitten, auf eine Glasplatte gelegt und die

Pulsation durch einen leicht auf dem Ventrikel ruhenden Hebel aufgezeichnet. Wenn die Schlüsse, welche ich am Ende dieser Arbeit aufstelle, richtig sind, so war Heidenhain's Versuchsanordnung aller Wahrscheinlichkeit in hohem Maasse verantwortlich zu machen für das Vorkommen derjenigen Fälle, in welchen Vagusreizung keine Verlangsamung und Abschwächung der Herzschläge bewirkte. Ganz besonders erscheint dies wahrscheinlich unter Berücksichtigung derjenigen Worte Heidenhain's, welche ich in gesperrten Lettern wiedergegeben habe.

Meine Versuchsmethode, der ich mich bei Feststellung des Einflusses verschiedener elektrischer Reizungsarten auf den Froschvagus bediente, bestand einfach darin, den Thorax zu öffnen, das Herz freizulegen und den Vagus herauszupräpariren, alles bei intacter Circulation. Eine automatische Registrirung der Pulse wurde nicht versucht. Sie wurden einfach gezählt und ihre Anzahl alle 15 Secunden notirt. Die Mehrzahl der Versuche wurde an Rana esculenta, einige wenige an Rana temporaria ausgeführt. In allen Fällen wurde das Gehirn zerstört, in manchen auch das Rückenmark. Die Zerstörung des letzteren hatte keinen merklichen Einfluss auf die Resultate. Für die Reizung diente ein gewöhnlicher Schlittenapparat und ein Bichromatelement. Für langsame und mittlere Unterbrechungsfolgen wurden Quecksilberunterbrecher angewandt, rhythmisch geöffnet und geschlossen, manchmal mit der Hand, manchmal durch einen Wassermotor, dessen Schnelligkeit innerhalb weiter Grenzen variirt werden konnte, in anderen Fällen durch ein Uhrwerk. Für die raschere Unterbrechung hatte Herr Professor Ewald in Strassburg die Güte, mir ein dazu geeignetes Inductorium zur Verfügung zu stellen. Dasselbe besass eine Einrichtung, welche gestattete, die Unterbrechungen je nach Belieben von ein oder weniger in der Secunde bis auf eine grössere Anzahl als die des gewöhnlichen Neef'schen Hammers zu steigern.

Einzelne Inductionsschläge bei Rollenabstand 0 der secundären Spirale hatten keinen oder nur einen äusserst geringen Effect.

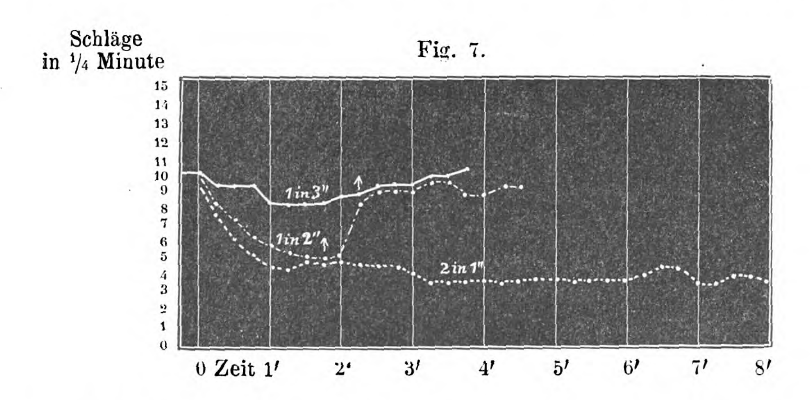
Reize von mässiger Stärke — gewöhnlich kamen solche zur Anwendung, welche noch bequem von der Zunge ertragen wurden (R. A. 10—16 cm) — bewirkten bei einer Aufeinanderfolge von 1 in 3 Secunden oft merkliche Verlangsamung des Herzens. Ein Beispiel davon giebt Fig. 7.

Bei Schlägen, welche alle 2 Secunden einander folgten, war die Verlangsamung eine ausgesprochene, bei 2 Schlägen in 1 Secunde trat starke Verlangsamung und meist auch Herzstillstand ein. Der

maximale Effect wurde ½—1 Minute nach Beginn der Reizung erreicht. Eine Folge von 4—8 Schlägen in der Secunde bewirkte ebenfalls in der Regel Stillstand.

Die Frequenz der Herzschläge sank schnell auf ihr Minimum, je geringer die Reizintervalle (vgl. Fig. 7 und 8), je stärker der Reiz. Eine bemerkenswerthe Erscheinung bei der Hemmung des Herzens durch dieses langsame Aufeinanderfolgen der Unterbrechungen war die Persistenz der Hemmung während einer längeren Serie von Reizen. So setzte in einem Falle, in welchem ein Herz eine Frequenz von 38 pro Minute hatte, eine Reizung des linken Vagus (R. A. 10 cm) mit 1 Schlag in der Secunde die Pulsfrequenz während 13½ Minuten auf 1—4 pro Minute herab. Nach Ablauf dieser Zeit

Fig. 7.



war kein hemmender Einfluss auf das Herz zu constatiren und im Verlauf von 1½ Minuten war die ursprüngliche Frequenz wiederhergestellt. Bei Verringerung des R. A. von 10 auf 8 cm wurde jedoch die Frequenz wieder auf 4 pro Minute gebracht. Bei demselben Frosch verursachte eine vorhergehende Reizung desselben Vagus bei gleichem R. A., aber bei 50 Reizen pro Secunde anstatt 1 pro Secunde sofortigen Stillstand des Herzens, welcher jedoch nur eine Minute dauerte. Trotz fortgesetzter Reizung stieg die Frequenz, so dass nach 2½ Minuten fast die ursprüngliche Frequenz erreicht war. An diesem Frosch (Rana temporaria) machte ich viele Serien von Reizungen des Vagus mit verschiedener Stärke und mit verschieden zahlreichen Reizen pro Secunde. Während des ganzen Versuches wurde das Herz, dessen Pulsfrequenz bei Abwesenheit der Reizung etwa 30—40 pro Minute betrug, durch Vagushemmung während 40 Minuten auf eine Frequenz von 5 pro Minute oder weniger gebracht.

Auch in dem Versuch, welchen Figur 7 veranschaulicht, verringerte Reizung des linken Vagus (R. A. 12 cm) bei 2 Reizen in der Secunde die Frequenz des Herzens von 38 auf 14 pro Minute. Die grösste Verlangsamung wurde in diesem Falle erst 3 Minuten nach Beginn der Reizung erzielt, sie dauerte aber dann fast unverändert noch etwa 8 Minuten lang. In diesem Falle verursachte tetanische Reizung (gewöhnlich rasche Aufeinanderfolge der Reize) desselben Vagus bei gleichem R. A. keine Verlangsamung des Herzens, sondern von Anfang an Beschleunigung.

In dem Versuche, welchen Figur 8 wiedergiebt, verursachte Reizung des rechten Vagus bei 4 Schlägen per Secunde Stillstand, welcher 10 Minuten dauerte. Vorher hatte ich dasselbe Herz während kürzerer Perioden durch Vagusreizung langsamer schlagen oder stillstehen lassen, vor dem lange andauernden Stillstand jedoch

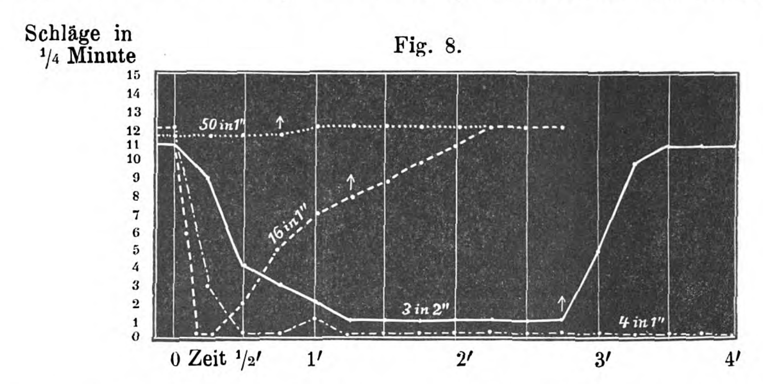


Fig. 8.

verursachte tetanische Reizung desselben Vagus (etwa 50 Unterbrechungen pro Secunde) keine Verlangsamung, sondern geringe Beschleunigung. Reizung des Vagus mit 16 Schlägen pro Secunde bewirkte, wie die Curve Fig. 8 zeigt, vorübergehenden Stillstand, welcher etwa 10 Secunden dauerte, dann erfolgte Wiederbeginn der Schläge und allmählich steigende Frequenz derselben trotz andauernder Reizung.

In dem eben erwähnten Falle brachte Reizung des Vagus bei 16 Reizen in der Secunde im allgemeinen eine Verlangsamung der Pulsfrequenz hervor, welche schneller eintrat aber weniger lange anhielt, als die bei Reizen mit einem geringeren Betrag der Einzelreize. Bei noch schnellerer Aufeinanderfolge der Reize trat meistens fast sofortiger Herzstillstand ein, welcher jedoch nur wenige Secunden (sehr selten länger als 1 Minute) dauerte und dann einer Beschleunigung während der Fortdauer der Reizung Platz machte.

Bei dieser schnellen Aufeinanderfolge der Einzelreize war jedoch die anfängliche Verminderung der Pulszahl manchmal gering und fehlte nicht selten ganz (wie in 2 der angeführten Beispiele), indem von Anfang an Beschleunigung eintrat.

Nach dem häufigen Vorkommen der Fälle, in welchen eine Reizung mit 1—4 Schlägen in der Secunde eine starke und andauernde Verlangsamung des Herzens bewirkte, während die Reizung mit 30—50 Schlägen in der Secunde nur vorübergehend Verlangsamung mit darauffolgender Beschleunigung oder von vornherein Beschleunigung verursachte, scheint es festgestellt, dass die Reizung mit einer langsamen Reizfolge die Hemmungsfasern des Vagus viel mehr und stärker beeinflusst, als die Acceleratorfasern, während rascher auf einander folgende Einzelreize, obgleich sie wahrscheinlich (wie aus der sehr plötzlichen Abnahme der Pulsfrequenz gleich zu Anfang der Reizung hervorgeht) die Hemmungsfasern stark erregen, die Acceleratorfasern jedoch so mächtig beeinflussen, dass diese über ihre Antagonisten — die Hemmungsfasern — bald die Oberhand bekommen und die Pulsfrequenz vermehren.

Aus den Resultaten der tetanischen Reizung hat man häufig gefolgert, dass die Hemmungsfasern des Vagus schnell ermüden, die oben wiedergegebenen Versuche zeigen jedoch, dass dies keineswegs der Fall ist und dass der Vagus unter günstigen Bedingungen im Stande ist, eine sehr lange dauernde und sehr starke Hemmung des Herzens hervorzubringen. Das Aufhören der Verlangsamung bei tetanischer Reizung scheint nicht auf Ermüdung des Hemmungsmechanismus, sondern auf dessen Ueberwältigung seitens der Acceleratorfasern zu beruhen. Die so oft gleich zu Anfang sich geltend machende Hemmung ist wahrscheinlich auf die Thatsache zurückzuführen, dass der Hemmungsmechanismus seine maximale Leistung viel schneller erreicht, als der Acceleratorapparat.

Das Optimum der Reizung zur Hervorbringung einer verlängerten Hemmung scheint bei 1—4 Einzelreizen in der Secunde zu liegen. Bei solcher Reizung gelang es mir in einer langen Reihe von Versuchen stets eine ausgesprochene und anhaltende Hemmung am normalen Herzen zu erreichen. Auch an Herzen, welche eine beträchtliche Menge von Nicotin erhalten hatten und an welchen tetanische Reizung ganz regelmässig von vorne herein eine Beschleunigung hervorbrachte, verursachte eine Reihe von Einzelreizen mit der Aufeinanderfolge von 2 in der Secunde manchmal bedeutende Verlangsamung. Nach grösseren Nicotingaben jedoch brachte auch solche Reizung keine Verlangsamung hervor.

Nach vollständiger Hemmung durch langsam aufeinander folgende Reize nahm die Frequenz nach Aufhören der Reizung zu und erreichte ihre ursprüngliche Höhe in der Regel nach $^1/_2$–2 Minuten. Nicht selten trat eine nachfolgende Beschleunigung über die ursprüngliche Frequenz ein. Dies ist wahrscheinlich zum Theil auf den günstigeren Zustand des Herzens als Resultat der Hemmung zurückzuführen, zum Theil aber auch auf eine leichte Erregung des Acceleratormechanismus, welche während der Reizung durch die viel stärkere Wirkung des Hemmungsmechanismus verdeckt war. Da jener aber unter dem Einfluss einer länger dauernden Nachwirkung steht, so macht sich seine Erregung geltend, nachdem die des Antagonisten aufgehört hat. Dass eine solche Erregung des Acceleratormechanismus in der That vorkommen kann, zeigt die Thatsache, dass eine Erregung mit 2 Einzelreizen in der Secunde (in einem Falle sogar bei einem in der Secunde) manchmal eine geringe Beschleunigung am nicotinisirten Herzen bewirkte.

In manchen Fällen verursachte eine kurze tetanische Reizung des einen Vagus während andauernder Verlangsamung des Herzens, hervorgerufen durch langsame Reizung des anderen Vagus, eine schnelle, jedoch vorübergehende Abnahme der Frequenz gefolgt von einer allmählichen Beschleunigung, so wie bei einem normal schlagenden Herzen. Nach der Beschleunigung kehrte das Herz in manchen Fällen zu seiner früheren langsamen Frequenz zurück, in anderen Fällen jedoch blieb es über oder unter dieser.

Bei den vorstehend mitgetheilten Versuchen wurde auf Veränderungen in der Stärke der Herzcontraction keine Rücksicht genommen. Ich habe jedoch beobachtet, dass während starker Pulsverminderung die Schläge für gewöhnlich schwächer werden. Bei einem geringeren Grade der Verlangsamung trat manchmal Zunahme, manchmal Abnahme des Pulsvolumens ein. Die Beschleunigung nach starker Hemmung ging oft mit einer Zunahme des Volumens einher.

Die Vermuthung, welche mich zur Ausführung dieser Reihe von Versuchen veranlasste, hat sich also bestätigt. Die Hemmungs- und Beschleunigungsmechanismen des Herzens verhalten sich wie ein Reflexsegment, indem sie nicht auf einzelne, die zutretenden Nervenbahnen (Vagus) treffende Reize reagiren, wohl aber die Fähigkeit haben, mit ausreichender Geschwindigkeit aufeinander folgende Einzelreize zu summiren. Die minimale Reizfolge, bei welcher Summation noch stattfinden kann, scheint für den Hemmungsmechanismus geringer zu sein als für den Acceleratormechanismus, und da-

her konnten wir eine bestimmte Schnelligkeit der Aufeinanderfolge der Einzelreize (1—4 in der Secunde) feststellen, bei welcher der erstere weit stärker erregt wird, als der letztere.

G. Deutung der Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen.

Es wird im allgemeinen zugegeben, dass der Sinus venosus, die Vorhöfe und der Ventrikel des Froschherzens eine absteigende Reihe in Bezug auf ihr Vermögen einer unabhängigen rhythmischen Contraction bilden. Am intacten Herzen pulsirt bekanntlich unter normalen Verhältnissen jeder der genannten Theile nur nach vorhergehender Contraction des darüber liegenden Theiles. Wenn die Erregbarkeit des Ventrikels herabgesetzt ist, so folgt zuweilen nicht auf jede Vorhofcontraction eine solche, sondern der letztere contrahirt sich erst auf jeden zweiten oder dritten Schlag der ersteren, so dass wir es also auch hier mit einer Summation von Reizen zu thun haben.

Abgesehen von der viel umstrittenen Frage nach dem Pulsvolumen zeigen die Resultate meiner Versuche, dass die allgemeine Ansicht zutreffend ist, nach welcher die zum Herzen tretenden (centrifugalen) Nerven in zwei grosse Gruppen eingetheilt werden können. Die eine dieser Gruppen, welche Gaskell katabolische Nerven nennt, verursacht eine Verstärkung sämmtlicher Functionen des Herzens, der Pulsfrequenz, der systolischen Contraction, der elastischen Spannung und der Erregbarkeit, während die andere Gruppe von Nerven von Gaskell anabolische genannt, eine Hemmung und Abnahme aller jener Functionen und Zustände bedingt. Die beiden Gruppen zeichnen sich durch grosse Unterschiede in der Latenzzeit, dem Vermögen einer Summation von Reizen, der Dauer der Nachwirkung, dem Verhalten gegen Gifte u. s. w. aus. Meine Versuche bieten eine Stütze für die besonders von Pawlow vertretene Ansicht, dass jede dieser beiden Gruppen in 2 Unterabtheilungen zerfällt, von welcher die eine in erster Linie die Herzfrequenz beeinflusst, während die andere einen directen Einfluss auf die Beschaffenheit des Herzschlages ausübt. Es schien, als ob in den einzelnen Fällen in den Vagi das eine Mal die eine, ein anderes Mal die andere dieser Kategorien von Fasern vorherrschten, sodass eine schier endlose Verschiedenheit in den Resultaten der Reizung sich ergab, indem in manchen Fällen die Wirkung auf die Frequenz in den Vordergrund trat, in anderen der Einfluss auf die Contraction ohne Veränderung der Frequenz

vorwiegend war, während in der grossen Mehrzahl der Fälle sowohl die Frequenz wie die Stärke der Contraction deutlich beeinflusst wurden, jedoch in sehr verschiedenem Grade.

Wir können mit dieser Classification der centrifugalen Herznerven in Einklang mit Gaskell die Annahme verbinden, dass die Nerven, welche die Pulsfrequenz beeinflussen, in dem Muskel des venösen Theiles des Herzens (Vene, Sinus), die auf die Art der Herzcontraction wirkenden dagegen in den Vorhöfen und dem Ventrikel endigen. Wäre diese Vorstellung eine richtige, so müssten Nerven, welche die Function des Muskels am venösen Theil des Herzen verstärken oder verringern, die Frequenz des Venenpulses vergrössern oder vermindern und folglich auch die Frequenz des ganzen Herzens, während ihr directer Einfluss auf die Stärke und das Volumen des Herzschlages im Ganzen zu vernachlässigen wäre. Andererseits müssten die Fasern, welche die Function der Vorhöfe und des Ventrikels verstärken oder hemmen, in hohem Masse die Stärke der Kontraction und das Volumen des Herzschlages beeinflussen, würden jedoch keinen directen Einfluss auf den Herzrythmus ausüben, mit Ausnahme solcher Fälle, in welchen die Erregbarkeit der Vorhöfe oder des Ventrikels so herabgesetzt wäre, dass diese nicht auf jede Contraction des Sinus zu antworten vermögen.

Aus der Thatsache, dass sich die Einzelreize summiren, aus der langen Dauer der Wirkung dieser Nervenwirkungen und aus dem Verhalten von Giften gegen die Hemmungsvorrichtungen (Nicotin, Muscarin, Atropin), schliesse ich, dass die Hemmungs- und Beschleunigungsvorrichtungen gangliöser Natur sind. (Vergl. Schmiedeberg, a. a. O.).

Offenbar können diese Ganglien durch directe Reizung noch stärker erregt werden, als indirect durch Vermittelung des Vagus. So fanden Stromberg und Tigerstedt (nach Tigerstedt l. c.), dass die Reizung des Remakschen Ganglions durch einen tetanisirenden Strom eine enorme Beschleunigung verursacht, z. B. von 35 auf 178 in der Minute bei gewöhnlicher Temperatur. Lovén (nach Tigerstedt, l. c.) erhielt sogar durch einen einzelnen Inductionsschlag, applicirt in der Nachbarschaft des Remak'schen Ganglions, eine lang andauernde Beschleunigung. In einem Falle hielt sie 2 Minuten an, und es erfolgten in dieser Zeit 127 Pulse. Tigerstedt (l. c.) beobachtete, dass an einem in Ruhe befindlichen Stannius'schen Präparat Reizung der Bidder'schen Ganglien eine lange Reihe von Contractionen des Ventrikels verursachte, während bekanntlich mechanische und elektrische Reizung insbesondere des

Sinus venosus andauernden Stillstand bewirkt. Diese Ganglien bedingen also nicht die Herzcontractionen, sondern hemmen oder regen die Function des Herzens an, einschliesslich des Rhythmus der Schläge. Es handelt sich also gleichsam um eine Ueberwachung des Herzmuskels durch diese Ganglien, die ihrerseits die Impulse vom Centralnervensystem durch den Vagus empfangen.

Es erscheint von vorn herein wahrscheinlich, dass Beschleunigung des Herzschlages, bedingt durch eine gesteigerte Action des Venensinus, ceteris paribus eine Verminderung in dem Volumen der einzelnen Schläge herbeiführen muss. Dass eine solche Verminderung des Pulsvolumens in der That in einer grossen Anzahl von Fällen die Beschleunigung der Herzschläge begleitet, geht aus meinen Versuchen zur Evidenz hervor. Umgekehrt dürfen wir annehmen, dass die durch verlangsamte Schläge (Vorschläge) des Sinus venosus bedingte Verlangsamung der Herzschläge mit einer Zunahme des Pulsvolumens verbunden sein muss. Auch diese Annahme wird durch experimentelle Ergebnisse gestützt. Indessen ist dies sicher nicht der einzige und wohl auch nicht der hauptsächlichste Factor der Veränderung des Pulsvolumens bei Vagusreizung. Wir müssen uns daher nach einer weiteren Erklärung der Wirkungen der verstärkenden (katabolischen) und der abschwächenden (anabolischen) Fasern auf die Vorhöfe und auf den Ventrikel umsehen. Dabei fällt sofort die Thatsache auf, dass sowohl in meinen Versuchen wie in denen früherer Experimentatoren Reizung scheinbar derselben Kategorie angehöriger Nervenfasern in den einzelnen Fällen entgegengesetzte Veränderungen des Pulsvolumens hervorbringt. Eine Erklärung dieser scheinbaren Anomalie glaube ich in der Annahme zu finden, dass eine Abnahme des Pulsvolumens durch zwei entgegengesetzte Ursachen zu Stande kommen kann, entweder durch eine schwache Contraction eines diastolisch erschlafften Herzens oder durch eine unvollständige Diastole bei stark contrahirtem Herzen.

Wir haben gesehen, dass die verstärkenden (katabolischen) Vagusfasern die Contraction des Herzmuskels steigern, während die abschwächenden (anabolischen) Fasern eine grössere Erschlaffung herbeiführen. Beide verhalten sich in dieser Hinsicht genau wie die vaso-constrictorischen und vaso-dilatorischen Nerven der Arterien. Es scheint, dass für irgend eine gegebene Combination von Bedingungen (arterieller Druck, venöser Druck, Temperatur, Herzfrequenz u. s. w.) ein optimaler Zustand der Leistungsfähigkeit des Ventrikels besteht, bei welchem das Hereinbrechen eines Reizes vom Sinus und den Vorhöfen je eine maximale Contraction auslöst, während, wenn

die Leistungsfähigkeit (der tonische Zustand) weit unter diesem Niveau steht, nur eine schwache Contraction hervorgerufen wird; ist der tonische Zustand jedoch ein grösserer, so erschlafft der Ventrikel nicht genügend in der Diastole und das Pulsvolumen fällt dann klein aus. Der Vorgang kann mit dem verglichen werden, welcher beim Kniereflex sich abspielt. Hier wird bei einem gewissen Tonus der Extensor durch den Reiz von der Sehne her eine volle Bewegung des hängenden Beines bewirkt, während bei vermindertem Muskeltonus der Reflex schwach ausfällt.

Nach dieser Anschauung würde der Einfluss auf das Pulsvolumen bei Reizung der verstärkenden und abschwächenden Fasern in einem gegebenen Falle davon abhängen, ob der durch Ernährung und andere Einflüsse bedingte, gerade bestehende tonische Zustand des Herzens sich über oder unter dem „Optimum" befindet; wenn über, so wird Reizung der verstärkenden Fasern der Vorhöfe und des Ventrikels dadurch, dass sie die schon vorhandene unvollkommene diastolische Erschlaffung noch verstärken, die Grösse der Contraction verringern, während Reizung der abschwächenden Fasern bis zu einem gewissen Grade sie verstärken; wenn der tonische Zustand unter dem günstigen Niveau liegt, so wird Reizung der verstärkenden Fasern bis zu einem gewissen Grade die Schläge vergrössern, während Reizung der abschwächenden Fasern sie verringern muss. In jedem Falle wird eine auf das äusserste gesteigerte Thätigkeit der beiden Arten von Fasern das Pulsvolumen verringern. Diese Wirkung der verstärkenden Faser wird durch die oben mitgetheilte Curve 6 illustrirt, in welcher ein pseudotetanischer Zustand des Ventrikels neben der gewöhnlichen Pulsverlangsamung dargestellt ist.

Versuche an Kaninchenherzen.

A. Methode der Untersuchung.

Es ist eine viel schwierigere Aufgabe, eine genaue Vorstellung von dem Pulsvolumen des Säugethierherzens zu erhalten, als von dem des Froschherzens, wo eine künstliche Nährlösung in Anwendung kommen und der Ausfluss aus dem Herzen direct gemessen werden kann. Der arterielle Blutdruck nach der gewöhnlichen Methode graphisch aufgezeichnet, giebt nur einen Anhalt für die Beurtheilung, ob vom Herzen viel oder wenig Blut ausgepumpt wird.

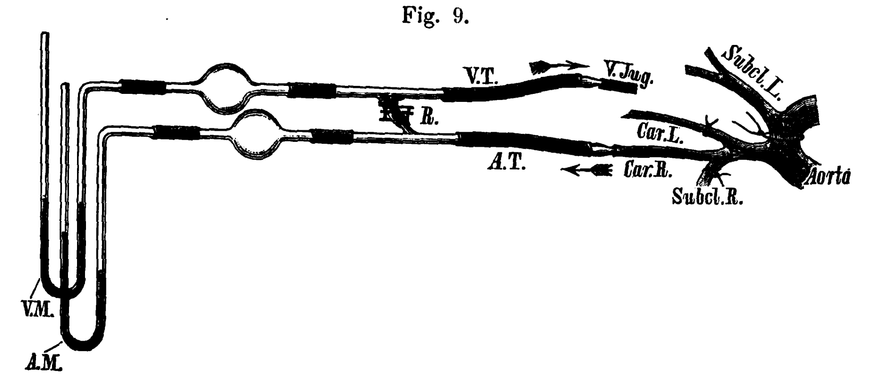
Bock[1]) begründete eine Methode, durch welche dieser Fehler eliminirt wird. Er lenkte den ganzen arteriellen Blutstrom so ab, dass der-

1) Bock, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. S. 159. 1898.

selbe, anstatt wie gewöhnlich die Gewebe zu durchströmen, von einer Arterie durch ein Röhrensystem ausserhalb des Körpers floss und durch eine der grossen Jugularvenen in das Herz zurückgelangte. Auf diese Weise circulirte das Blut nur durch Herz und Lungen innerhalb des Körpers und durch das Röhrensystem ausserhalb desselben. Vermittelst Schraubenklemmen konnte der Widerstand in dem künstlichen arteriellen System verändert und auf einer bestimmten Höhe konstant erhalten werden.

In meinen ersten Versuchen bediente ich mich dieser Methode, ganz wie sie von Bock beschrieben ist. In späteren Versuchen habe ich die Versuchsanordnung jedoch etwas modificirt. Der verwendete Apparat war ein sehr einfacher und wird durch einen Blick auf die nachstehende Zeichnung sofort verständlich (Fig. 9).

Fig. 9.



Das Rohr AT wurde an einem Ende mit der in der Carotis befindlichen Canüle, am anderen Ende mittels eines T-Rohres mit einem Quecksilber-Manometer AM und mit einem Widerstandsrohr R. verbunden. In ähnlicher Weise war das Rohr VT an einem Ende mit der Jugularvene und am anderen mittels eines T-Rohres mit einem zweiten Manometer VM und mit dem Widerstandsrohre R verbunden. Das letztere bestand einfach aus einem kurzen Stückchen Gummischlauch, welcher das arterielle und venöse Rohr in Verbindung brachte und mit einer Klemmschraube versehen war, mittels welcher das Lumen verändert und die Menge des durchfliessenden Blutes regulirt werden konnte. Vor Beginn des Versuches wurde das ganze Röhrensystem mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, der etwas Btutegelextract zugesetzt war.

Operation des Thieres.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, welche stets vor der Operation durch Injection von Urethan in den Magen nar-

kotisirt waren. Es wurde zunächst ein Längsschnitt in der Mittellinie der Trachea gemacht, welcher hinab bis über das obere Drittel des Sternum reichte. Darauf wurde eine Trachealcanüle eingesetzt, die untere Insertion des Musc. Sterno-cleido-mastoideus theilweise abgetrennt und der Theil des Sternums entfernt, welcher bis in die Halsgegend über die erste Rippe hinaus reichte, so dass die Organe im oberen Theil des Thorax zugänglich gemacht wurden. Darauf wurden der Vagus, der Depressor und der Sympathicus frei gelegt, das untere Cervicalganglion und der Accelerator auf jeder Seite durchschnitten, die rechte Subclavia und die linke Carotis unterbunden und eine lose Ligatur rund um den Aortenbogen gleich über dem Ursprung der Anonyma gelegt. In die linke Jugularis wurde eine weite Canüle eingebunden, eine andere in die rechte Carotis und diese Canülen dann mit der venösen und arteriellen Röhre des Apparats verbunden. Jetzt begann die künstliche Respiration, dann wurde durch Entfernung der Klemme an der rechten Carotis der arterielle Blutdruck hergestellt, indem das Widerstandsrohr noch geschlossen blieb, hierauf die Klemme von der linken Jugularis entfernt und schliesslich die lose Ligatur um die Aorta allmählich zugezogen, während gleichzeitig ein Gehilfe allmählich die Widerstandsklemme öffnete und zugleich dafür Sorge trug, den arteriellen Druck während der Ablenkung der Circulation constant zu erhalten. Die Gerinnung des Bluts wurde, wie schon erwähnt, durch Injection von Blutegelextract in eine Beinvene verhindert.

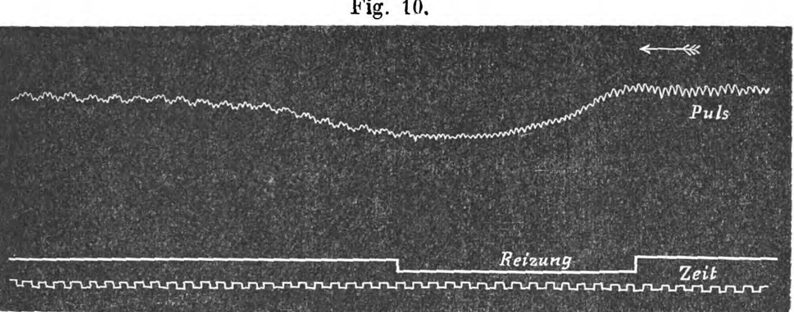
B. Versuchsresultate.

Die von mir ausgeführten Versuche sind nicht zahlreich, dennoch zeigen sie, wie wichtig es ist, ebensowohl am Kaninchen wie am Frosch einen Unterschied zu machen zwischen denjenigen Nervenfasern, welche primär die Pulsfrequenz beeinflussen und jenen, welche direct die Stärke der Contractionen regeln. Bei Reizung des Vagus ging die Verlangsamung der Pulse mit einer gleichzeitigen Veränderung des Pulsvolumens einher, welche manchmal in einer Abnahme des letzteren, manchmal in einer bedeutenden Zunahme desselben bestand. Eine bemerkenswerthe Erscheinung, welche häufig die Venendruckcurven zeigten, war die, dass bei starker Hemmung des Herzens durch Vagusreizung mit dem Sinken des arteriellen Druckes ein gleichzeitiges Steigen des Venendruckes eintrat. In einem Falle betrug die Steigerung des letzteren 30 mm Quecksilber. Diese Steigerung des Venendruckes ist wahrscheinlich darauf zu-

rückzuführen, dass die grossen Venen von den Arterien aus schneller gefüllt, als nach dem Herzen hin entleert werden. Es handelt sich also hier um eine Annäherung an jenen Zustand gleichen Druckes im ganzen Gefässsystem, welcher eintreten muss, wenn das Herz zu schlagen aufhört. Eine solche Steigerung des venösen Druckes würde sicherlich auf rein mechanischem Wege eine rasche und vollständige Füllung des Herzens begünstigen und dementsprechend auch das Pulsvolumen vergrössern. Selbstverständlich muss man bei der Deutung von Resultaten vorsichtig sein, die mittelst einer derartigen künstlichen Circulation gewonnen sind, doch erscheint es sehr wahrscheinlich, dass eine ähnliche Steigerung des venösen Drucks unter analogen Bedingungen auch bei der natürlichen Circulation vorkommt.

Bei Reizung der Acceleratorfasern trat eine allmähliche Puls-

Fig. 10.



beschleunigung ein, welche ihr Maximum im Allgemeinen etwa 20—50 Secunden nach Beginn der Reizung erreichte und dann sehr allmählich abnahm. Die maximale Beschleunigung betrug manchmal über 50 Proc. der ursprünglichen Frequenz. In manchen Fällen ging die Beschleunigung mit einer geringen Abnahme des Blutdruckes einher, in der Mehrzahl der Fälle trat jedoch einige Erhöhung des Druckes ein, welche jedoch in den Fällen, in denen die Beschleunigung eine bedeutende war, niemals so gross war, um auf eine Zunahme des Pulsvolumens schliessen zu lassen. Nach dem hydrostatischen Princip, dass der Ausfluss einer Flüssigkeit aus einer Oeffnung nach der Quadratwurzel des Druckes in dem Gefäss berechnet wird, schliesse ich, dass der Durchfluss durch das Widerstandsrohr an unserem Apparat also das Auspumpen vom Herzen, sich annähernd wie die Quadratwurzel aus der Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Druck verhalten würde. Folglich würde eine Beschleunigung von 50 Proc., das ist $^3/_2$, wenn das Pulsvolumen

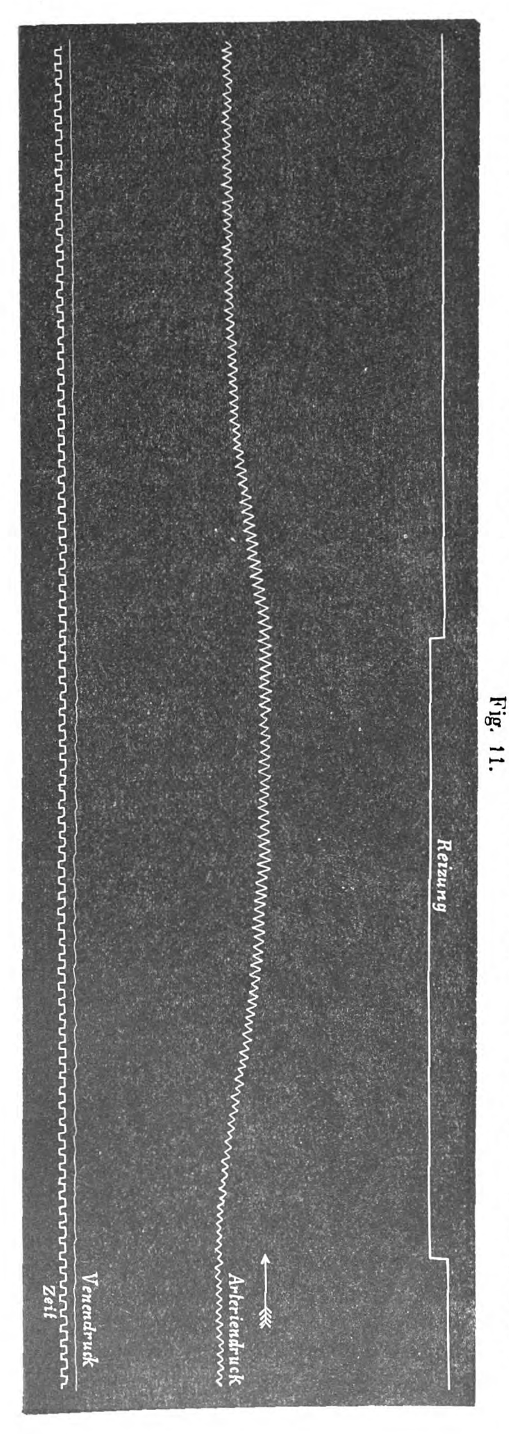


Fig. 11.

constant bleibt, ein Steigen des arteriellen Druckes auf $(3/2)^2 = 9/4$ der früheren Höhe über den venösen bedingen, also um 125 Proc. Eine Beschleunigung von 33 Proc. würde einer Blutdrucksteigerung von 75 Proc. entsprechen. Thatsächlich aber gingen die erwähnten Beschleunigungen mit einer Zunahme des arteriellen Druckes von 4—10 Proc. einher, so dass ich daraus schliesse, dass eine bedeutende Abnahme im Pulsvolumen mit der Beschleunigung eintritt.

Die Curve 10 veranschaulicht einen Fall, in welchem tetanische Reizung der Beschleunigungsfasern grosse Beschleunigung (fast 50 Proc. im Maximum) bewirkte, begleitet von einer geringen Abnahme des Druckes während der Reizung und einer nachfolgenden Steigerung um ein Geringes über die Norm.

Andererseits fand ich Aeste, welche von dem Ganglion cerv. inf. zum Herzen gingen und welche den von Pawlow bei Hunden gefundenen „Verstärkungsfasern" zu entsprechen schienen. Reizung dieser Fasern verursachte keine Beschleunigung, jedoch eine merkliche Steigerung des Blutdruckes, welche wie die durch die Beschleu-

nigungsfasern hervorgerufene langsam eintrat, ihr Maximum 30 bis 40 Secunden nach Beginn der Reizung erreichte und darnach, wenn die Reizung nicht fortgesetzt wurde, allmählich verschwand. Ein gutes Beispiel des Effectes der Reizung dieser Fasern zeigt Curve 11, in welcher ohne irgend welche Pulsbeschleunigung der Blutdruck von 81 auf 107 mm Quecksilber stieg, woraus auf eine bedeutende Zunahme des Pulsvolumens geschlossen werden darf. Es erscheint demnach hier wie beim Froschherzen wahrscheinlich, dass die Reizung der Beschleunigungsfasern mit einer Abnahme des Pulsvolumens einhergeht und dass es nebenbei noch zum Herzen verlaufende Fasern giebt, deren Thätigkeitsphasen zeitlich mit denen der Acceleratorfaser nahezu zusammenfallen, die aber nicht Beschleunigung, sondern, wenigstens unter besonderen Umständen, bedeutende Zunahme des Pulsvolumens bewirken.

Häufig und insbesondere gleich nach der Ablenkung der Circulation von ihrer natürlichen Bahn in das künstliche Röhrensystem wurde ein eigenthümlicher Pulsrhythmus beobachtet. Grosse Pulsschläge wechselten mit kleinen ab, und beide erfuhren Veränderungen ihrer Grösse im entgegengesetzten Sinne, indem die grossen grösser, die kleinen kleiner wurden und umgekehrt.

Ganz ähnliche Veränderungen erhielt auch Gaskell (l. c.) am Froschherzen. Er glaubt, dass sie dem einen Theil des Ventrikels angehören, der, in der Grösse der Contractionen wechselnd, nur auf jeden zweiten Schlag des übrigen Theils des Ventrikels mit einer Contraction antwortet, so dass bei den grossen Pulsschlägen der ganze, bei den kleinen nur ein Theil des Ventrikels sich contrahirt.

XII.

Aus dem Institut für medicinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Das Verhalten der Kakodylsäure im Organismus.[1])

Von

A. Heffter.

Die Dimethylarsinsäure $(CH_3)_2AsOOH$, bekannter unter dem Namen Kakodylsäure, wurde zuerst von Jochheim[2]) zur therapeutischen Anwendung an Stelle der üblichen Arsenikpräparate empfohlen. Sie vereinige alle Vortheile der Arsenpräparate in sich, ohne die nachtheiligen Wirkungen derselben zu theilen, lautete die lobende Empfehlung. Viel Anklang scheint diese Therapie damals nicht gefunden zu haben, wenigstens enthält die allgemeiner zugängliche Litteratur jener Zeit nur eine einzige Mittheilung von W. Th. Renz[3]), der das Mittel bei fünf Patienten anwendete, ohne davon besondere Erfolge zu sehen. In den letzten drei Jahren ist die Kakodylsäure und ihre Salze namentlich von französischen Dermatologen von Neuem warm empfohlen worden, und es liegt bereits eine ganz ansehnliche Litteratur[4]) darüber vor. Danach soll die Verwendung des Mittels überall da angezeigt sein, wo sonst die Arsenikalien, namentlich Sol. Kalii arsenicosi gebraucht werden. Als Hauptvorzug der Kakodylsäuretherapie wird übereinstimmend hervorgehoben, dass man mittelst derselben dem Organismus sehr grosse Arsendosen zuführen kann, ohne die Gefahr einer Vergiftung fürchten zu müssen. Dass dieser Vortheil der Anwendung grösserer Arsen-

1) Theilweise vorgetragen bei der Pharmakologenzusammenkunft in Wiesbaden am 19. April 1900.

2) Ueber chronische Hautkrankheiten und ihre Behandlung. Darmstadt 1865.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1. Seite 235. 1866.

4) Sie findet sich in E. Merck's Jahresberichten für 1899 und 1900 zusammengestellt. Neuere Mittheilungen z. B. über Anwendung bei Tuberkulose, Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 166.

mengen auch eine raschere und stärkere therapeutische Beeinflussung der Krankheitsprocesse zur Folge hat, als dies bei der gewöhnlichen Arseniktherapie der Fall ist, darüber liegen bisher keine bestimmten Angaben vor. Es ist das auch aus später zu erörternden Gründen nicht gerade wahrscheinlich.

Wie ältere Versuche dargethan haben, wirkt die Kakodylsäure mit ihrem an Kohlenstoff gebundenen, also nicht dissociirbaren Arsen nicht in gleicher Art, wie der Arsenik. Während Bunsen[1]) sie für völlig ungiftig erklärt, halten Schmidt und Chomse[2]) sie unter gewissen Bedingungen für wirksam. Wenn sie im Organismus durch chemische Einflüsse eine Desoxydation erfahre, so könnten daraus Kakodyloxyd oder sogar Kakodyl entstehen, Verbindungen, deren pharmakologische Wirksamkeit nicht zu bezweifeln sei. Nach den Versuchen von Lebahn[3]), H. Schulz[4]) und Rabuteau[5]) ist die Kakodylsäure unter allen Umständen als giftig anzusehen. Ihre Wirkung ist aber in Berücksichtigung des gleichen Arsengehaltes ganz bedeutend schwächer als die der arsenigen Säure. Die bei der Section der vergifteten Thiere gefundenen pathologischen Veränderungen entsprachen vollständig denen, die eine Arsenikvergiftung hervorruft. Lebahn vermuthet auf Grund dieser Befunde, dass die Kakodylsäure im Organismus zerlegt werde und das freigewordene Arsen oder dessen Oxydationsproducte zur Wirkung kommen. H. Schulz spricht sich über diesen Punkt nicht so entschieden aus. Zwar sei eine Reduction der Kakodylsäure zu Kakodyloxyd im Organismus ganz oder zum grössten Theil anzunehmen, ob aber das Radical Kakodyl selbst noch eine theilweise weitere Spaltung im Organismus erfahre, sei schwieriger nachzuweisen, obwohl eine solche Spaltung durchaus möglich sei. Schulz begründet seine Bedenken wie folgt: „Die mit der zum Nachweise etwa vorhandenen freien Arsens verbundene nothwendige Zerstörung der dasselbe in sich schliessenden organischen Materie würde einmal gleichzeitig auch das Kakodyl durchaus zerlegen, andererseits ist aber auch für den Fall, dass man eine andere Methode der Isolirung freien Arsens oder einer seiner anorganischen Verbindungen anwenden wollte, bei der in Aussicht stehenden sehr geringen Ausbeute ein

---

1) Poggend. Ann. XLII S. 145. Ann. f. Chem. u. Pharm. XLII S. 14, XLVI S. 1. Ann. de Chim. et Phys. III. S. T. VIII S. 358.

2) Moleschott's Untersuchungen VI, S. 122. 1860.

3) Dissertation Rostock 1868.

4) Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. XI, S. 131. 1879.

5) Jahresber. f. Thierchemie XII, S. 96. 1882.

positives Resultat nicht wohl zu erwarten." Man wird gleich sehen, dass dieser Nachweis doch zu erbringen ist.

Ueber die Ausscheidung der Kakodylsäure im Harn liegen bereits positive Angaben von Schmidt und Chomse und von Rabuteau vor. Diese haben durch den beim Erwärmen des kakodylsäurehaltigen Harns mit phosphoriger Säure auftretenden Geruch nach Kakodyl die Anwesenheit der Substanz qualitativ nachgewiesen. Rabuteau fand bei einem Hunde 15 Minuten nach intravenöser Injection bereits die Säure im Harn. Am dritten Tage war die Reaction negativ.

Quantitative Untersuchungen schienen bisher nicht angestellt zu sein. Ich habe daher im Anschluss an meine Untersuchungen über die Arsenausscheidung im Harn nach Arsenikzufuhr [1]) weitere Versuche an Patienten der hiesigen dermatologischen Klinik vorgenommen, deren Harn mir Herr Prof. Jadassohn zur Verfügung stellte.

Eine quantitative Bestimmung der Kakodylsäure im Harn stösst insofern auf Schwierigkeiten, als diese Substanz durch starke Oxydationsmittel, wie Königswasser, rauchende Salpetersäure, Brom u. u. w. nicht angegriffen wird. Daher ist eine Ueberführung in Arsensäure auf dem gewöhnlichen Wege (Zerstörung der organischen Substanz mit Kaliumchlorat und Salzsäure) nicht thunlich.

Ich habe mehrfach reine Kakodylsäure [2]) mit Brom oder mit Salzsäure und Kaliumchlorat längere Zeit behandelt und in die erwärmte vom Brom resp. Chlor befreite Lösung 24 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der dabei entstehende geringe weisse Niederschlag wurde in Ammoniak gelöst und die Lösung mit Salzsäure angesäuert, wodurch sich ein sehr geringer Niederschlag von Schwefel abschied. Dieser wurde mit rauchender Salpetersäure vorsichtig oxydirt und die von Salpetersäure befreite Lösung in den Marsh'schen Apparat gebracht. Bei sorgfältigem Arbeiten und Verwendung arsenfreier Reagentien erhält man keinerlei Anflug in der Röhre, ein Beweis dafür, dass keine Spur von Kakodylsäure angegriffen und zersetzt worden ist. Wird weiterhin die mit Schwefelwasserstoff behandelte Lösung eingedampft und der Rückstand mit Kalihydrat und Salpeter geschmolzen, so giebt die Lösung der Schmelze alle Reactionen der Arsensäure auf das Deutlichste. Dass nach diesem

1) Verhandl. der Münchener Naturforscherversammlung 1899 II, 2. S. 50.

2) Zu diesen Versuchen wurde ein sehr gut krystallisirtes völlig geruchloses Präparat von Merck benutzt, das bei 200° schmolz. Vor dem Gebrauch ist es nochmals umkrystallisirt worden.

Verfahren eine quantitative Bestimmung der Kakodylsäure möglich ist, haben mir verschiedene Controllversuche mit reiner Säure gezeigt, von denen einer hier angeführt sei.

Versuch.

0,1390 Kakodylsäure, in 100 ccm Wasser gelöst, lieferten nach längerer Behandlung mit Kaliumchlorat und Salzsäure mit Schwefelwasserstoff einen minimalen Niederschlag, der im Marsh'schen Apparat keinen Arsenspiegel gab. Das Filtrat vom Schwefelwasserstoffniederschlag eingedampft und mit Salpeter und Kalihydrat geschmolzen lieferte bei der Fällung mit Magnesiamixtur 0,1912 $MgNH_4AsO_4 + {}^1/_2H\ O$ = 0,0753 As

	Gefunden	Berechnet für $(CH_3)_2$ As OOH
Procente Arsen	54,17	54,35

Auf Grund der so gesammelten Erfahrungen habe ich im Harn die Kakodylsäure folgendermaassen bestimmt: Die Hälfte oder mehr des Tagesharns wird eingedampft und der Rückstand nach Zusatz von 1 Theil Kalihydrat und 3—4 Theilen Salpeter in mehreren Portionen in einer geräumigen Platinschale verascht. Die Schmelze wird nach dem Lösen in Wasser und in der Wärme mit Schwefelsäure behandelt, um die Salpetersäure zu vertreiben. Die erhaltene Salzmasse löst man in einer hinreichenden Menge Wasser, fügt noch etwas Salzsäure hinzu und leitet in die erwärmte Lösung Schwefelwasserstoff. Das so erhaltene Arsenpentasulfid kann man entweder nach der Entfernung des beigemengten Schwefels direct zur Wägung bringen oder nach bekannten Methoden in Arsensäure überführen und als Ammoniummagnesiumarseniat wägen. Dass dieses Verfahren ganz brauchbare Resultate giebt, mögen zwei Controllversuche zeigen.

I. 250 ccm Harn mit Zusatz von 0,0504 Kakodylsäure = 0,0273 As lieferten 0,0685 $MgNH_4AsO_4 + {}^1/_2H_2O$ = 0,0270 As
= 0,0498 Kakodylsäure
= 98,8 Proc.

II. 500 ccm Harn mit Zusatz von 0,0235 Kakodylsäure = 0,0128 As lieferten 0,0310 $MgNH_4AsO_4 + {}^1/_2H_2O$ = 0,0122 As
= 0,0224 Kakodylsäure
= 95,3 Proc.

So umständlich und zeitraubend dieses Verfahren ist, so gewährt es doch die Möglichkeit, etwa neben der Kakodylsäure vorhandene arsenige oder Arsensäure nachzuweisen und zu bestimmen. Die Eigenschaft der Kakodylsäure, durch starke Oxydationsmittel nicht angegriffen zu werden, erlaubt es, in der gewöhnlichen Weise die organischen Substanzen des Harns mit Kaliumchlorat und Salzsäure zu zerstören und hierauf durch Schwefelwasserstoff etwa vorhandene Arsensäure zu fällen, falls man nicht vorzieht, den Harn ohne Zer-

störung der organischen Materie direct mit Schwefelwasserstoff zu behandeln. Der Nachweis von Oxyden des Arsens neben der Kakodylsäure ist auf diesem Wege aber nur dann möglich, wenn durch den Schwefelwasserstoff die Kakodylsäure selbst nicht gefällt wird. Das ist unter bestimmten Bedingungen der Fall, wie bereits oben gezeigt wurde.

Leitet man durch nicht zu verdünnte wässrige Kakodylsäurelösung Schwefelwasserstoff, so erhält man einen Niederschlag, bestehend aus Schwefel und dem krystallinischen Kakodylsulfid $(CH_3)_2As_2S_2$ [1]), wie das auch von Schulz [2]) beobachtet wurde. In verdünnten mit Salzsäure angesäuerten Lösungen, wie sie bei diesen Untersuchungen zur Verwendung kamen, wird das Kakodylsulfid dagegen gar nicht oder nur in Spuren gefällt und kann von allfällig vorhandenem Arsensulfid durch seine Löslichkeit in starker Salzsäure getrennt werden. Durch Auflösen des Schwefelwasserstoffniederschlags in wenig Ammoniakflüssigkeit und starkem Ansäuern mit Salzsäure lässt sich das Arsensulfid oder der ausgefallene Schwefel (vgl. den oben beschriebenen Versuch mit reiner Kakodylsäure) frei von organischen Arsenverbindungen gewinnen.

Die zur Untersuchung kommenden Urine wurden demgemäss entweder nach vorheriger Zerstörung mit Kaliumchlorat und Salzsäure oder direct mit Schwefelwasserstoff behandelt und der entstandene Niederschlag zur Entfernung des Kakodylsulfids in Ammoniak gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das ausgefallene Arsensulfid habe ich durch Schmelzen mit Salpeter und Natriumcarbonat in Arsensäure übergeführt und diese nach der Methode von Polenske [3]) durch Wägung des Arsenspiegels quantitativ bestimmt. Ausführlicher soll diese von mir vielfach erprobte Methode in einer späteren Mittheilung besprochen werden.

Das Filtrat vom Schwefelwasserstoffniederschlage wurde mit dem Filtrat von der Salzsäurefällung vereinigt und eingedampft. Im Rückstand konnte in der bereits geschilderten Weise die Kakodylsäure bestimmt werden.

Die untersuchten Urine stammen sämmtlich von Psoriasiskranken, die Natrium cacodylicum in Dosen von 0,2—0,24 pro die subcutan erhalten hatten. Zur Untersuchung kam stets die 24stündige Harnmenge.

---

1) Gmelin-Kraut, Handbuch V, S. 67.

2) A. a. O. S. 138.

3) Ueber eine schnell auszuführende quantitative Bestimmung des Arsens. Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amts V, S. 357. 1889.

I. Patient Sa. Tägl. Dosis 0,24. Gesammtmenge des injicirten Natr. cacodyl. 4,32.
Harnmenge 1400 ccm.
Direct fällbares Arsen = 0,2 mg.
Kakodylsäure-Arsen = 15,9 mg = 33,9 mg Natr. cacodyl.

II. Patient Schä. Tägl. Dosis 0,24. Gesammtmenge 2,58 Natr. cacodyl.
Harnmenge 1450 ccm.
[1])Direct fällbares Arsen = 0,3 mg.
Kakodylsäure-Arsen = 4,5 mg = 9,6 mg. Natr. cacodyl.

III. Patient Mu. Tägl. Dosis 0,7 Natr. cacodyl. Gesammtmenge 8,75 Natr. cacodyl.
Harnmenge 2000 ccm.
Direct fällbares Arsen = 0,2 mg.
Kakodylsäure-Arsen: Verunglückt.

IV. Patient Br. Tägl. Dosis 0,2 Natr. cacodyl. Gesammtmenge ?
Harnmenge 900 ccm.
[1])Direct fällbares Arsen = 0,3 mg.
Kakodylsäure-Arsen = 8,0 mg = 19,0 mg Natr. cacodyl.

Ferner habe ich an einem Kaninchen die Ausscheidungsverhältnisse der Kakodylsäure geprüft.

Kaninchen 1990 g schwer erhält subcutan auf einmal 0,232 Natr. cacodyl, in 5 ccm Wasser gelöst. Nach 36 Stunden 210 ccm Harn. Das Thier zeigt keinerlei Vergiftungssymptome.
Direct fällbares Arsen: Starker aber unwägbarer Arsenring.
Kakodylsäure-Arsen = 15,0 mg As = 32,0 mg Natr. cacodyl.

Es ergiebt sich aus diesen Untersuchungen zunächst, dass von der eingeführten Kakodylsäure ein Theil im Harn unverändert ausgeschieden wird und dass ein anderer sehr kleiner Theil, dessen Arsen als arsenige oder Arsensäure im Harn erscheint, im Organismus oxydirt wird.

Die Gesammtmenge des in beiden Formen ausgeschiedenen Arsens ist wesentlich geringer, als diejenige des als Kakodylsäure eingeführten, sie beträgt in drei Untersuchungen menschlichen Harns 4,2—14,3 Proc. Das Kaninchen schied innerhalb der ersten 36 Stunden 13,8 Proc. des eingeführten Arsens im Harn aus.

Allem Anschein nach ist die Ausscheidung eine langsame. Ich habe sie analytisch nicht weiter verfolgt. Indessen geht aus einer Analysenreihe, die Imbert und Badel[2]) mitgetheilt haben, hervor, dass eine Arsenausscheidung im Harn noch am 28. Tage nach dem

1) Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in den Harn ohne vorherige Zerstörung mit Salzsäure und Kaliumchlorat.

2) Compt. rend. de l'Acad. des sciences CXXX S. 581 ref. Chem. Centralblatt 1900, I. S. 829.

Einnehmen einer einzigen Dosis von 0,2 Natr. cacodyl. nachzuweisen war. Uebrigens haben diese Analytiker nur den Gesammtarsengehalt des Harns nach dem Veraschen mit Kalihydrat und Salpeter bestimmt, ohne auf das oxydirte Arsen Rücksicht zu nehmen.

Für die Erklärung der Giftwirkung der Kakodylsäure ist der Nachweis von anorganischen Arsenverbindungen im Harn, also die Bildung von arseniger oder Arsensäure im Organismus aus der Kakodylsäure nicht unwichtig, denn er bestätigt die von Lebahn und H. Schulz gehegte Vermuthung, dass das Kakodylsäuremolekül eine tiefgehende Spaltung erleide. Auf das Freiwerden von Arsen sind offenbar jene pathologischen Veränderungen zurückzuführen, die die beiden Autoren an den mit grösseren Kakodylsäuremengen vergifteten Thieren sahen und die mit den durch Arsenik hervorgerufenen Veränderungen übereinstimmten. Das Ungiftige Jon $(CH_3)_2AsO_2'$ vermag jene Gewebsveränderungen nicht zu erzeugen, erst wenn durch Oxydation die Jonen AsO_3''' oder AsO_4''' in den Gewebsflüssigkeiten entstanden sind, treten sie auf. So besteht auch heute noch Bunsen's Ansicht zu Recht, dass durch die Kohlenstoffbindung des Arsens seine Fähigkeit, physiologische Wirkungen auszuüben, beeinträchtigt ist.

Nach dem Gesagten ist es sehr wahrscheinlich, dass die therapeutischen Wirkungen der Kakodylsäure auf dem intra corpus abgespaltenen Arsen beruhen und die Säure nur in dem Maasse wirksam ist, als sie der Oxydation anheimfällt. Wie gross die Menge des abgespaltenen Arsens ist, davon kann man keine sichere Vorstellung gewinnen, da ja bei weitem nicht alles Arsen im Harn erscheint. Einen kleinen Anhalt gewähren vielleicht die Ausscheidungsverhältnisse des per os oder subcutan eingeführten Arseniks. Aus einer früheren Versuchsreihe, die in dieser Hinsicht an Patienten der hiesigen dermatologischen Klinik angestellt wurde, ergab sich, dass von einer per os oder subcutan täglich eingeführten Arsenmenge $\frac{1}{7}$—$\frac{1}{9}$ im Harn erscheint. Legt man dieses Ausscheidungsverhältniss den bei den Kakodylversuchen gefundenen Zahlen zu Grunde, so lässt sich für im Organismus abgespaltenes Arsen berechnen 1,8—2,7 mg entsprechend 2,4—3,6 mg Acid. arsenicosum. Es würden somit bei einer Tagesgabe von 0,24 Natriumkakodylat etwa 2—3 Proc. der Zersetzung anheimgefallen sein.

Noch ein anderes Moment im Verhalten der Kakodylsäure im Körper bedarf der näheren Untersuchung. Wie bereits erwähnt, haben Lebahn und Schulz angenommen, dass die Säure ganz oder

zum weitaus grössten Theil zu Kakodyloxyd $(CH_3)_4As_2O$, vielleicht sogar noch weiter zu Kakodyl reducirt werde. Diese Annahme gründet sich auf die von beiden Forschern gemachte Beobachtung, dass sowohl die entleerten Fäces, als auch die Cadaver der vergifteten Thiere starken Kakodylgeruch zeigten. Auch bei der therapeutischen Anwendung am Menschen wurde zuerst von Renz[1]), neuerdings auch von anderen Aerzten ein intensiver Kakodylgeruch in der Exspirationsluft, dem Schweiss und den Darmgasen beobachtet, der die Patienten und deren Umgebung stark belästigte. Es sei gleich hier hervorgehoben, dass von einem Kakodylgeruch des Harns weder Schmidt und Chomse, noch Rabuteau, die den Harn nach Kakodylsäurezufuhr untersucht haben, etwas berichten. Auch die von mir untersuchten Harne zeigten niemals einen abnormen Geruch.

Nach den vorerwähnten Mittheilungen musste es auffallend erscheinen, dass die Patienten der hiesigen dermatologischen Klinik, die ebenso hohe Dosen, wie Renz per os gegeben hatte, subcutan erhielten, die beschriebenen Erscheinungen nicht zeigten. Besonders war die Exspirationsluft, wie mir versichert wurde — ich habe mich auch selbst davon überzeugt — ganz frei von Kakodylgeruch.[2]) Auf meine Veranlassung wurde einigen Patienten Natriumkakodylat per os gereicht, worauf sofort der charakteristische Geruch nach Kakodyloxyd in der Exspirationsluft bemerklich wurde. Anscheinend fand der die Kakodylbildung verursachende Reductionsvorgang im Magendarmcanal statt und stand im Zusammenhang mit den Fäulnissprocessen des Verdauungstractus. Diese Annahme gewann durch die Beobachtung von Schmidt und Chomse, dass bei der Fäulniss thierischer Substanzen, allerdings erst nach einigen Tagen, Kakodylsäure zu Kakodyloxyd reducirt wird, eine gewisse Berechtigung. Sie wurde indessen durch die experimentelle Prüfung nicht bestätigt.

Versuch.

Einem 1930 g schweren, mit Trachealcanüle versehenen Kaninchen wird 0,1 Kakodylsäure (als Natriumsalz) in die V. jugularis injicirt. Nach 4 Minnten schwacher aber deutlicher Geruch nach Kakodyloxyd an der Canüle. Hierauf wiederum Injection von 0,1 Kakodylsäure. Der Geruch der Exspirationsluft ist sehr stark. 30 Minuten später wurde das Thier getödtet. In der Bauchhöhle war starker Kakodylgeruch wahrzunehmen, weniger deutlich in der Brusthöhle. Von den herausgenommenen Organen zeigte besonders die Leber, viel weniger deutlich die Nieren den Geruch.

---

1) A. a. O.

2) Auch bei Kaninchen war nach subcutaner Injection von 0,2 Kakodylsäure kein Geruch zu bemerken.

Nach dem Ergebniss dieses und anderer Versuche schien die Reduction der Kakodylsäure eher durch gewisse Organe, als durch die im Darmcanal sich abspielenden Processe zu erfolgen. Die Entscheidung gaben Versuche *mit* lebenswarmen Organen eben verbluteter Thiere, die mit einigen Kubikcentimeter einer 0,1 proc. Kakodylsäurelösung verrieben in den Brutschrank gebracht wurden.

Das Ergebniss einiger Versuche erhellt aus folgender Zusammenstellung:

I. Kaninchen.

	nach 45 Min.	105 Min.	6 Stunden	
Blut	kein	kein	schwacher	Kakodylgeruch
Lunge	kein	kein	schwacher	
Leber	deutlicher	starker	starker	
Niere	kein	schwacher	schwacher	
Muskel	deutlicher	deutlicher	deutlicher	
Magenwand	deutlicher	deutlicher	schwacher	
Darm	starker	starker	deutlicher	
Darminhalt	kein	kein	kein	

II. Kaninchen.

	nach 10 Min.	30 Min.	1 Stunde	5 Stunden	
Blut	kein	kein	kein	sehr schwacher	Kakodylgeruch
Lunge	kein	kein	kein	schwacher	
Leber	starker	starker	starker	starker	
Nieren	kein	kein	kein	deutlicher	
Muskel	schwacher	deutlicher	deutlicher	deutlicher	
Magenwand	starker	starker	starker	starker	
Darm	starker	starker	starker	deutlicher	
Darminhalt	kein	kein	kein	kein	
Milz	kein	kein	kein	schwacher	
Gehirn	kein	kein	sehr schwacher	schwacher	

Auch die Leber des Kaltblüters vermag die Reduction zu bewirken: drei mit Kakodylsäurelösung verriebene Froschlebern zeigten den Geruch bei Zimmertemperatur nach 15 Minuten.

Diese Versuche zeigen, dass eine Anzahl thierischer Gewebe die Fähigkeit besitzen, in mehr oder weniger starkem Grade die Kakodylsäure zu reduciren, und zwar stehen in dieser Richtung an der Spitze Leber, Magen- und Darmschleimhaut, dann folgen Muskeln und Nieren. Es wird hierdurch begreiflich, warum die Kakodylsäure mehr Kakodyloxyd bildet, wenn sie per os gegeben wird, als bei subcutaner Application. Kommt sie doch im ersteren Falle sofort mit den am stärksten wirksamen Geweben (Magen, Darm und Leber) in Berührung.

Wie der Seite 237 angeführte Versuch beweist, enthält auch bei intravenöser Zufuhr grösserer Dosen die Exspirationsluft schon nach

wenigen Minuten Kakodyloxyd, das wahrscheinlich in der Leber entsteht und von dort mit dem Blut in die Lungen gelangt. Dass das Blut selbst nicht befähigt ist, wenigstens nicht in so kurzer Zeit, Kakodyloxyd zu bilden, ist oben gezeigt worden. Auch bei Injectionen kleinerer Dosen in das Blut an entfernter liegenden Orten tritt in der Athemluft Kakodylgeruch auf, allerdings erst nach viel längerer Zeit. So konnte z. B. bei einem Kaninchen nach Injection von 0,04 Kakodylsäure in die V. saphena erst nach einer Stunde ein sehr schwacher Geruch an der Trachealcanüle wahrgenommen werden. Als dann das Thier getödtet wurde, zeigte die herausgenommene Leber starken Kakodylgeruch.

Bei der subcutanen Injection vollzieht sich der Uebergang in das Blut und somit die Reduction wahrscheinlich sehr allmählich in der Leber, so dass nur unmerkliche Spuren in der Exspirationsluft auftreten.[1]) Ob das Blut etwa im Stande ist, kleine Mengen Kakodyloxyd zu oxydiren, dafür liegen keine Anhaltspunkte vor. Jedenfalls dürfte für die therapeutische Anwendung die subcutane Application des Mittels der innerlichen vorzuziehen sein.

Ob bei der Reduction der Kakodylsäure im Organismus nur Kakodyloxyd oder, wie Lebahn annimmt, auch Kakodyl entsteht, ist in Anbetracht des ähnlichen Geruches beider Verbindungen und der ausserordentlich kleinen Mengen, die gebildet werden, vorläufig unmöglich zu entscheiden. Der intensive und charakteristische Geruch, den diese Substanzen besitzen, lässt sie mittelst der Nase viel leichter nachweisen, als durch die weniger empfindlichen chemischen Reactionen. Es ist jedoch versucht worden, auch auf letzterem Wege den Beweis für das Auftreten des Kakodyloxyds zu erbringen und zwar durch die reducirende Wirkung gegenüber Silbernitratlösungen.

Die Leber eines frischgeschlachteten Kaninchens wurde mit einigen Kubikcentimetern einer 1 procentigen Kakodylsäurelösung verrieben und in einen Kolben gebracht, der sich in einem Wasserbad von 40^0 befand. Durch den mit doppelt durchbohrtem Stopfen verschlossenen Kolben wurde ein Luftstrom gesogen, der vorher und nachher je eine Waschflasche mit 5 procentiger Silbernitratlösung passirte. Obwohl der Leberbrei starken Kakodylgeruch zeigte, brauchte es doch

1) Wie ich nachträglich festgestellt habe, lässt sich bei subcutaner Application der Kakodylgeruch wahrnehmen, wenn man das Thier mit einer Trachealcanüle versieht. Der Geruch ist äusserst gering, tritt ungefähr 1 Stunde nach der Injection auf und hält etwa 30 Min. an. (Anmerkung bei der Korrektur.)

zwei Stunden Durchleitens, bis eine Bräunung der nachgeschalteten Silberlösung auftrat.

Diese Reaction ist nicht eindeutig, da die Färbung der Silberlösung auch durch Schwefel- oder Arsenwasserstoff entstanden sein könnte. Sie ist aber mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Kakodyloxyd zu beziehen.

Dass im Organismus Reductionsprocesse verlaufen, ist durch die Beobachtung Ehrlich's[1]), dass gewisse blaue Farbstoffe in den Geweben des lebenden Thieres entfärbt werden, zuerst wahrscheinlich gemacht worden. Hofmeister[2]) hat weiter gefunden, dass die tellurige und Tellursäure in gewissen thierischen Organen zu Tellur reducirt werden, und zwar war diese reducirende Wirkung am stärksten in den Nieren und der Leber vorhanden. Auch die älteren Beobachtungen von Binz und Schulz[3]) über die Bildung von arseniger Säure aus Arsensäure durch thierische Gewebe sind hier zu erwähnen.

Demnach wäre die Reduction der Kakodylsäure im Thierkörper kein Vorgang, der besondere Beachtung verdiente, wenn er uns nicht gewissermassen eine Anschauung von der Grösse der sauerstoffentziehenden Kraft der Gewebe gäbe. Während jene blauen Farbstoffe und ferner Arsensäure und tellurige Säure bereits durch schweflige Säure, letztere auch durch alkalische Traubenzuckerlösung reducirt werden, sind sowohl die genannten Reductionsmittel, als auch Eisenoxydulsalze und Arsenwasserstoff ohne jede Wirkung auf Kakodylsäure. Erst so energische Reductionsmittel, wie nascirender Wasserstoff (in alkalischer oder saurer Lösung) oder phosphorige Säure in der Wärme sind im Stande, Kakodyloxyd zu bilden. Wir lernen hieraus erkennen, dass die reducirenden Substanzen des thierischen Organismus mit ausserordentlich starken Affinitäten zum Sauerstoff begabt sind.

Ueber die Natur der in den Geweben vorkommenden autoxydablen Substanzen ist uns bis jetzt nichts bekannt. Röhmann und Spitzer[4]) haben angegeben, dass sie durch Kochen nicht zerstört werden. Ich kann dies bezüglich der reducirenden Wirkung auf Kakodylsäure bestätigen. Fügt man zu gekochtem Kalbsleberextract oder zu gekochtem Leberbrei eine kleine Menge Kakodylsäure, so tritt innerhalb von wenigen Minuten ein deutlicher Kakodylgeruch auf.

1) Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus. Berlin 1885.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. XXXIII, S. 198. 1894.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. XI, S. 200. 1879.
4) Ber. d. d. chem. Ges. XXVIII, S. 567. 1895.

Ferner möchte ich noch über einige Versuche kurz berichten, die die reducirende Wirkung von Eiweisskörpern und Enzymen auf Kakodylsäure feststellen sollten.

Das rohe Hühnereiweiss enthält solche reducirende Stoffe, die Kakodyloxyd bilden können.[1]) Bei 40° ist der auftretende Geruch nur schwach, deutlich dagegen beim Erwärmen auf 50°. Auch diese Substanzen werden durch Knochen nicht zerstört, sie sind aber nicht, wie die im Lebergewebe vorkommenden in Wasser löslich. Wird Hühnereiweiss unter Essigsäurezusatz 20 Minuten lang gekocht, so ist das Filtrat unwirksam, während das Coagulum Kakodylsäure reducirt. Auch von Merck bezogenes trockenes Eieralbumin wurde wirksam befunden. Sehr schwach reducirte entfettetes Casein, während Paraglobulin, Vitellin und Albumose keine Reduction zeigten. Ebenso negativ verliefen auch Versuche mit verschiedenen Enzymen (Emulsin, Pepsin, Pankreatin, Labferment).

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Untersuchung fasse ich zum Schlusse in folgende Sätze zusammen:

Die Kakodylsäure wird im Organismus zum Theil durch Oxydation in arsenige oder Arsensäure übergeführt, die im Harn erscheint. Der grössere Theil der Kakodylsäure wird unverändert ausgeschieden.

Die pharmakologische Wirkung der Kakodylsäure ist mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die gebildeten Arsenoxyde zurückzuführen.

Eine Anzahl thierischer Organe (in erster Linie Leber, Magen und Darm) enthalten Substanzen, die mit energischer Reductionskraft begabt sind. Sie sind im Stande, Kakodylsäure zu reduciren unter Bildung von Kakodyloxyd.

---

1) Binz und Schulz (a. a. O.) beobachteten Reduction der Arsensäure zu arseniger Säure durch Hühnereiweiss.

XIII.

Aus dem Institut für medicinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bern.

Das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Sandelöl.

Von

Dr. med. **Wilhelm Karo,**

Volontär-Assistent an der dermatologischen Universitäts-Klinik in Bern.

Während die Eigenschaften des Harns nach Gebrauch von Copaivabalsam von Quincke[1]), Le Nobel[2]) und Alexander[3]) genau studirt sind, liegen trotz der häufigen Verwendung des Ol. Santali in der Therapie der Krankheiten der Harnorgane solche Untersuchungen über den Sandelölharn, abgesehen von kurzen Mittheilungen Alexanders, bisher noch nicht vor.

Obwohl beide Mittel pharmakologiseh in engster Beziehung stehen, zeigt der Harn nach Gebrauch derselben doch wesentliche Unterschiede.

Während der Copaivaharn auf Zusatz der Mineralsäuren die zuerst von Quincke characterisirte Farbenreaction giebt, lässt sich dieselbe beim Sandelölharn selbst nach Darreichung erheblicher Dosen — ich gab Patienten bis 6 gr pro die — nicht erzielen. Eine Verfärbung beim Erhitzen, auf die Alexander Gewicht legt, hat absolut nichts Characteristisches für den Sandelölharn, da man einen solchen Farbenumschlag fast bei jedem Harn nachweisen kann.[4])

1) Archiv für exp. Pathol. und Pharmak. 1883. Bd. 17.

2) Centralblatt f. d. med. Wissenschaften 1884.

3) Deutsche med. Wochenschrift 1893.

4) Quincke's Angabe, dass auch der Cubebenharn eine characteristische Farbenreaction giebt, konnte ich bei meinen Untersuchungen an verschiedenen Patienten, denen ich je 30 Tropfen Ol. Cubebar. aether. gab, nicht bestätigen. Es ergab sich bei diesen Versuchen, dass der Cubebenharn dem Sandelölharn in seinen Reactionen vollkommen analog ist: er giebt also nach Zusatz von concentrirter Salzsäure eine Ausscheidung von Harzsäuren und zeigt ein erhebliches Reductionsvermögen, speciell bei Anwendung von Nylanders Reagens.

Auch spektroskopisch verhält sich der Sandelölharn negativ, während der Copaivaharn die von Quincke beschriebenen Absorptionsstreifen zeigt.

Beiden Harnen gemeinsam ist die Ausscheidung von Harzsäuren nach Zusatz einiger Tropfen concentrirter Salzsäure; es entsteht eine wolkige Trübung in der Kälte, da die Salzsäure durch Entziehung der Basen die Harzsäuren aus ihren Verbindungen freimacht. Bei gleicher Dosis, unter gleichen Bedingungen ist die Intensität der Ausscheidung der Harzsäuren beim Sandelölharn viel beträchtlicher, als beim Copaivaharn. Nach Einverleibung von 1 gr Ol. Santali in Tropfenform beginnt die Ausscheidung der Harzsäuren im Harn nach zwei Stunden, erreicht ihr Maximum nach 6 Stunden und ist nach 12 Stunden erloschen. Giebt man dieselbe Dosis Ol. Santali in Emulsion, so beginnt die Ausscheidung bereits nach einer Stunde, erreicht ihr Maximum nach 4 Stunden, ist noch nach 8 Stunden sehr beträchtlich, nach 12 Stunden noch deutlich wahrnehmbar, um erst nach 14 Stunden zu erlöschen. Je günstiger also die Resorptionsbedingungen für das Sandelöl sind, desto ausgiebiger ist die Ausscheidung der Harzsäuren im Urin. Von individuellen Schwankungen, denen Alexander einen gewissen Einfluss einräumt, ist die Ausscheidung ganz unabhängig. Die ausgeschiedenen Harzsäuren gehen in Aether, nicht in Chloroform über. Befreit man die ätherische Lösung durch Abdampfen vom Aether, so bleiben die Harzsäuren als amorpher Lack zurück, der sich in Natronlauge löst; aus dieser Lösung sind sie durch Salzsäure wieder fällbar.

Alkoholisches Harnextract verhält sich bei Salzsäure-Zusatz wie der ursprüngliche Harn, sodass demnach die harzsauren Salze in Alkohol löslich sind.

Bei der Destillation des mit Salzsäure versetzten Harns gehen die Harzsäuren in das stark nach Sandelöl riechende Destillat über.

Ein, wie es scheint, noch nicht beobachtetes Characteristikum des Sandelölharns ist sein beträchtliches Reductionsvermögen, speciell bei Anwendung von Nylander's Reagens, während der Copaivaharn diese Reaction nicht zeigt. Die Ausscheidung des reducirenden Körpers im Harn verläuft parallel der der Harzsäuren; auch hier ist die Intensität des Reductionsvermögens nach Verabreichung einer Sandelölemulsion erheblicher, als wenn man die gleiche Dosis in Tropfen giebt. Die Ausscheidung beginnt nach Darreichung von 1 gr Ol. Santali in Tropfenform 2 Stunden nach Einnahme des Mittels und ist nach 13 Stunden erloschen; giebt man dieselbe Dosis in

Emulsion, so beginnt die Ausscheidung des reducirenden Körpers bereits nach einer Stunde, ist nach 13 Stunden noch nachweisbar, um erst nach 15 Stunden zu verschwinden.

Kupferoxyd hält der Sandelölharn in alkalischer Lösung in nicht höherem Grade, als normaler Harn gelöst; dasselbe gilt übrigens auch, wie ich im Gegensatz zu Quincke betonen muss, vom Copaivaharn. Erhitzt man den Sandelölharn mit Fehling'scher Lösung längere Zeit im Wasserbade, so tritt eine mehr oder minder starke Ausscheidung von Kupferoxydul ein. Die Phenylhydrazinprobe ist beim Sandelölharn negativ, hingegen fand ich bei manchen besonders stark reducirenden Urinen eine schwache Phloroglucinreaction.

Die Polarisationsebene dreht der Sandelölharn 5—20′ nach links.

Der von den Harzsäuren befreite Harn reducirt genau so stark, wie der ursprüngliche, die Harzsäuren sind also hierbei indifferent.

Die reducirende Substanz lässt sich aus dem eingedampften Harn durch Alkohol extrahiren; diese alkoholische Lösung drehte die Polarisationsebene ebenfalls nach links.

Bei näherem Studium des Verhaltens der reducirenden Substanz zeigte sich, dass dieselbe durch Bleizucker nur zum geringen Teil, durch Bleiessig vollkommen fällbar war. Es lag somit nahe zu vermuten, dass es sich um eine gepaarte Glucuronsäure handle. Wie die Untersuchungen von Külz[1]), Schmiedeberg[2]) u. a. gezeigt haben, sind die Terpene und ihre Derivate besonders geneigt, im Organismus sich mit Glucuronsäure zu paaren. Das Sandelöl besteht, wie v. Soden und Müller[3]), dann Guerbet[4]) gefunden haben, zu 90 Proc. aus zwei Sesquiterpenalkoholen $C_{15}H_{26}O$, die wahrscheinlich den Paarling der reducirenden Substanz liefern. Nachdem mehrfache Versuche, die gepaarte Glucuronsäure nach dem von Schmiedeberg und Meyer[5]) für die Isolirung der Camphoglucuronsäuren eingeschlagenen Verfahren zu isoliren, misslungen waren, weil dabei eine Zersetzung der reducirenden Substanz einzutreten scheint, konnte auf dem von P. Mayer und C. Neuberg[6]) eingeschlagenen Weg wenigstens das Vorhandensein einer gepaarten Glucuronsäure nachgewiesen werden.

1) Zeitschrift f. Biologie 20.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1881, Bd. 14.
3) Ref. Chem. Ctrbl. 1899 I S. 1082.
4) Ebenda 1900 I S. 604.
5) Zeitschrift f. physiol. Chemie III, 422.
6) Ebenda Bd. 29, Heft 3.

Zu diesem Zwecke engte ich 6 l Sandelölharn auf dem Wasserbade bis auf 3 l ein und fällte dann mit Bleiessig; der Niederschlag wurde gründlich ausgewaschen, in 400 ccm Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Nach Befreiung des Filtrats vom gelösten Schwefelwasserstoff verblieben 300 ccm einer hellbraunen, stark sauren Flüssigkeit, die Nylander'sche Reagens und Fehling-sche Lösung sehr stark reducirte, 1,5° nach links drehte, starke Phloroglucin-, doch keine Orcinreaction gab. Diese Flüssigkeit wurde nun auf dem Wasserbade auf die Hälfte ihres Volumens eingeengt und dann nach Zusatz von 1 Proc. concentrirter Schwefelsäure im Autoclaven eine Stunde lang auf 100° erhitzt. Nach langsamem Abkühlen erhielt ich durch Filtration eine klare, braune Flüssigkeit, die nun 2° nach rechts drehte, sehr starke Phloroglucin- und Orcinreaction gab.

Mehrfache Versuche, nach Neutralisation mit Natriumcarbonat durch Erhitzen im Wasserbade mit p. Bromphenylhydrazinchlorhydrat und der entsprechenden Menge Natriumacetat die Phenylhydrazinverbindung der Glucuronsäure darzustellen, misslangen, ohne dass ich einen Grund hierfür anzugeben vermag; beim Erkalten wurden stets reichliche Mengen dunkelbraunen Oels ausgeschieden. Ob die vorliegenden Mengen von Glucuronsäure zu gering waren, oder ob die Ausscheidungsproducte des Sandelöls die Krystallisation der Hydrazinverbindung verhinderten, kann hier nicht entschieden werden. Wie dem auch sei, durch den positiven Ausfall der Orcinreaction und die erhebliche Rechtsdrehung der vor der Spaltung linksdrehenden Flüssigkeit ist jedenfalls der Nachweis für das Vorhandensein einer gepaarten Glucuronsäure erbracht worden.

Fassen wir nun zum Schluss die Ergebnisse dieser Arbeit kurz zusammen, so ergeben sich für den Sandelölharn folgende Eigenschaften:

1. Der Sandelölharn giebt im Gegensatz zum Copaivaharn nach Zusatz der Mineralsäuren keine Farbenreaction und verhält sich auch spektroskopisch negativ.

2. Der Sandelölharn enthält wie der Copaivaharn Harzsäuren, die durch Zusatz von concentrirter Salzsäure zur Ausscheidung gebracht werden; die Intensität der Ausscheidung ist beim Sandelölharn beträchtlicher wie beim Copaivaharn und steht in directem Verhältnis zur Menge des resorbirten Sandelöls.

3. Im Gegensatz zum Copaivaharn besitzt der Sandelölharn ein

erhebliches Reductionsvermögen, das bedingt wird durch eine oder mehrere gepaarte Glucuronsäuren; den Paarling der Glucuronsäure bilden vermutlich die Sesquiterpenalkohole des Sandelöls.

4) Während im Copaivaharn die characteristischen Reactionen nach Quincke's Angabe noch mehrere Tage nach Einnahme des Mittels nachweisbar sind, verliert der Sandelölharn bereits 12—15 Stunden nach Einnahme des Medikaments die oben beschriebenen Eigenschaften. Die Ausscheidung des Sandelöls aus dem Organismus geht demnach schneller vor sich, als die des Copaivaöls.

XIV.

Zur Kenntniss des Eisengehaltes der Frauenmilch und seine Bedeutung für den Säugling.

Von

Docent Dr. **Adolf Jolles** und Dr. **Josef K. Friedjung**
Vorstand des chemisch-mikroskop. Laboratoriums von Dr. M. und Dr. A. Jolles
poliklinischem Assistenten
in Wien.

Die Erforchung der Eigenschaften der Frauenmilch ist nicht nur von wissenschaftlichem Interesse, sondern auch von der grössten praktischen Wichtigkeit. Soll sie uns doch das Paradigma sein, wenn wir, der Noth gehorchend, die künstliche Ernährung eines Säuglings anzuordnen haben. Und doch ist uns die Frauenmilch selbst noch in vielen Stücken ein Buch mit sieben Siegeln. — Unsere Absicht war es, ein kleines Gebiet dieses wichtigen Arbeitsfeldes aufzuhellen, das bis nun von nur wenigen Forschern Beachtung erfuhr. Die spärlichen Angaben über den Eisengehalt der Frauenmilch und seine Bedeutung für den kindlichen Organismus stehen miteinander nicht nur vielfach im Widerspruche, sondern beruhen auch theilweise auf unzulänglichen Untersuchungs-Methoden; so schien uns denn eine systematische Bearbeitung dieses Themas die Mühe zu lohnen. Bunge[1]) hatte bei der Veraschung junger Thiere den merkwürdigen Befund erhoben, dass ihr relativer Eisengehalt von der Geburt bis zum Ende der Stillperiode constant abnehme. Er hielt damit den im Vergleiche mit anderen Nahrungsmitteln in der That geringen Eisengehalt der Milch zusammen und kam zu dem Schlusse, der junge Organismus bringe sich einen ansehnlichen Eisenvorrath ins extrauterine Leben mit, an dem er während der Stillzeit langsam zehre. Die Eisenzufuhr mit der Milch sei so unbedeutend,

1) Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. XIII S. 399, u. Bd. XVI S. 173.

dass sie gar nicht ins Gewicht falle; das sei wohl auch der Grund, warum Säuglinge anämisch würden, wenn man sie allzulange von künstlicher Kost fernhalte. Giacosa [1]) konnte bei einer Nachprüfung Bunge's Befunde bestätigen. — Wie steht es nun thatsächlich mit dem Eisengehalte der Frauenmilch, und was lehrt uns die klinische Beobachtung in dieser Frage?

Mendes de Leon [2]) hat die chemische Seite im Jahre 1886 und 1887 in einer ausführlichen Arbeit besprochen. In Uebereinstimmung mit den spärlichen Angaben, die er aus der Litteratur zusammentrug, findet er den Eisengehalt der Frauenmilch sehr niedrig, im Durchschnitte 2,54 mg Eisen in 1 Liter; er glaubt ferner im Widerspruche mit anderen Forschern (Lewald [3]). Bistrow [4])), dass diese Grösse, ziemlich constant, sich von einer vermehrten rationellen Eisenzufuhr nicht beeinflussen lasse. Spätere Untersuchungen von Friederichs [5]), Amberger [6]), Anselm [7]) — die letzten zwei beschäftigten sich nur mit Thiermilch — bestätigten im Ganzen die Angaben Mendes de Leons. So messen denn die meisten Autoren dem Eisengehalte der Milch nur eine untergeordnete Bedeutung bei. Diesen gegenüber sehen wir bei Klemm [8]) einen anderen Standpunkt. Wohl fand auch er — seine Methode ist nicht angegeben — gleich Bunge und allen anderen nur geringe Eisenmengen, im Liter Erstlingsmilch etwa 5 mg Eisenoxyd, die dann allmählich abnahmen bis zu 1 mg noch im 16.—18. Monate. Aber es fällt ihm auf, dass die Milch kranker Frauen und solcher, deren Brustkinder an Rachitis erkrankt waren, meist weit geringere Eisenmengen, oft nur den zehnten Theil des Normalen enthielt. Ist er auch nach den gangbaren Anschauungen nicht geneigt, den Eisengehalt der Frauenmilch als solchen als bedeutsam anzusehen, so scheint er ihm doch ein verlässlicher Indicator zu sein für den Werth einer Milch überhaupt: Schlechte, unzuträgliche Milch enthält wenig Eisen. — Was lehrt uns weiter die Beobachtung des Säuglings? — Wenn man zunächst be-

---

1) Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 248, S. 114.

2) Ref. in Virchow-Hirsch Jahrb. 1886, Bd. I, S. 130, und Archiv f. Hygiene, Bd. VII S. 286.

3) Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 98, S. 26.

4) Virchow's Arch. 1868, VI.

5) Ueber Eisen i. d. Milch. Dissert. Würzburg 1893. Ref. in Virchow-Hirsch.

6) Ueber Eisen i. d. Milch. Dissert. Würzburg 1894. Ref. in Virchow-Hirsch.

7) Ueber den Eisengehalt in der Milch. Würzburg, Verhandl. n. F. XXVIII/123. Ref. in Virchow-Hirsch.

8) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 47, S. 1.

denkt, dass ein Kind, das neun Monate ausschliesslich mit der Brust genährt wurde, in dieser Zeit — wir dürfen wohl mit Recht die tägliche Nahrungsaufnahme im Durchschnitte höchstens mit 1 Liter ansetzen [1]) — 270 Liter Milch verbraucht, und nun die Zahlen von Bunge-Klemm, die, wie wir später sehen werden, den unseren nahekommen, zu Grunde legt, so erhält solch ein Kind in dieser Zeit 1·350 Eisenoxyd, eine Eisenmenge, die, selbst eine Resorption ohne Rest vorausgesetzt, allerdings recht gering ist. In der That kann man ja von einer physiologischen „Anämie" des Säuglingsalters sprechen. Die Untersuchungen zahlreicher Autoren stellten fest, dass der Hämoglobingehalt des Säuglingsblutes nach dem Verstreichen der ersten Lebenstage bei der gleichen Erythrocytenzahl niedriger sei als bei älteren Individuen, dass also das einzelne rothe Blutkörperchen relativ hämoglobinarm ist, und auch Friedjungs [2]) Untersuchungen über den Eisengehalt des Blutes gesunder Säuglinge haben niedrigere Werthe ergeben als bei Kindern jenseits der Säuglingsperiode. — Dennoch will es uns scheinen, als sei man in der Unterschätzung des Eisengehaltes der Milch zu weit gegangen.

Rufen wir uns doch einige experimentell festgelegte Thatsachen über den Eisen-Stoffwechsel ins Gedächtniss. Nach Kobert [3]) beträgt die normale Eisenausscheidung eines gesunden, gut genährten Menschen von 60 kg Körpergewicht 15—20 mg im Tage, das macht auf 3 kg Körpergewicht etwa 1 mg Eisen. Immer muss jedoch die Eisenzufuhr grösser sein als die Ausgabe, weil die Resorption auch der organischen Eisenverbindungen recht unvollständig ist. Er berechnet für ein gesundes Individuum der oben gedachten Art eine Einfuhr von mindestens 50 mg Eisen im Tage. Der Säugling hat aber nicht nur seine tägliche Eisenzufuhr zu decken, sondern auch eisenreiche Organe aufzubauen, sein Eisenbedarf wird also, im Uebrigen die gleichen Verhältnisse vorausgesetzt, relativ weit grösser sein als der des Erwachsenen. — Wie stellt sich nun die Rechnung bei Milchnahrung? — Nach der Geburt, bei einem Gewichte also von 3 kg hätte das Kind nach den obigen Angaben eine tägliche Ausgabe von 1 mg Eisen zu bestreiten. Da der Milchbestandtheil, welcher das Eisen enthält, nach Bunge von den Verdauungssäften nur schwer angegriffen wird, so müsste dieser Ausgabe auch mindestens, wie oben, eine Zufuhr etwa des dreifachen Quantums entsprechen.

---

1) Feer, Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 42, S. 195.
2) Friedjung, Medic. Woche 1900. Nr. 1 u. 2.
3) Deutsche med. Wochenschrift 1894. Nr. 28, 29.

Trinkt also der Neugeborene weit weniger als 1 Liter Milch, das nach den Autoren 3—6 mg Eisenoxyd enthält, so arbeitet er, selbst wenn er nicht zunehmen müsste, mit einem Eisendeficit. — Wählen wir etwa den Zeitpunkt des beendeten 5. Lebensmonates zu einer ähnlichen Betrachtung, so beträgt nun allerdings die Aufnahme an Eisen entsprechend der Nahrungsmenge 1 Liters, die Constanz des Eisengehaltes, die aber Klemm negirt, vorausgesetzt, 4—6 mg Eisenoxyd, aber dem Körpergewichte von 6 kg entspräche auch wieder eine Ausgabe von 2 mg Eisen im Tage, so dass sich auch hier, selbst ohne Berücksichtigung des Wachsthums, ein Eisen-Fehlbetrag herausstellt. Und je näher wir dem neunten Monate kommen, desto ungünstiger wird dieses Verhältniss: während die Nahrungsaufnahme ziemlich constant bleibt, steigt das Körpergewicht und damit wohl die Eisenausfuhr, und dabei soll der Eisengehalt der Milch überdies langsam aber continuirlich sinken! — Dazu kommt aber noch das rege Wachsthum des Kindes in dieser ganzen Zeit, das eine relativ reichlichere Zufuhr wie an anderen Baumaterialien auch an Eisen erwarten liesse. So ist es denn, die Richtigkeit des in der Milch nachgewiesenen Eisengehaltes vorausgesetzt, selbstverständlich, dass auch wir gleich Bunge zu dem Schlusse kommen, der Säugling müsse sich einen beträchtlichen Eisenvorrath in leicht verwendbarer Form in das Extrauterialleben mitbringen. Bunge sucht ihn in dem eisenreichsten Organe, der Leber, die ja beim Neugeborenen bekanntlich relativ sehr gross ist. Dieses Depôt erschöpft sich natürlich allmählich, und Bunge nimmt von seinem unverhüllt teleologischen Standpunkte an, es reiche eben für die Säuglingszeit, daher sei die Zufuhr eisenreicherer künstlicher Nahrung am Ende des ersten Lebensjahres ein physiologisches Postulat. Ohne ihm auf dieses Gebiet der Deutung folgen zu wollen, müssen wir zugeben, dass im frühen Kindesalter in der That die Zeit der ersten Jahreswende die schwersten anämischen Zustände beobachten lässt, und es ist, wie schon in Friedjung's oben citirter Arbeit ausgeführt wurde, nicht von der Hand zu weisen, dass in manchen dieser Fälle die allzulange fortgesetzte ausschliessliche Milchnahrung die letzte Ursache der schweren Bluterkrankung darstelle.

Gerade aber mit Rücksicht auf dieses allezeit bedrohte Eisengleichgewicht im Säuglingsalter glauben wir, dass man die wenn auch geringe Eisenzufuhr in der Milch unterschätzt habe. Zugegeben selbst die Richtigkeit des von den Autoren gefundenen Eisenpercentes in der Milch ist doch die regelmässige Aufnahme einiger Milligramme Eisens in solcher Eisennoth nicht gering zu veranschlagen.

Angesichts eines solchen Schlusses unserer Gedankenreihe hielten wir eine nochmalige, wenn auch mühsame Durchprüfung eines grösseren Materiales auf den Eisengehalt der Frauenmilch für wünschenswerth. Dabei gedachten wir auch der künstlichen Ernährung in dieser Richtung unsere Aufmerksamkeit zu schenken.

Unsere ziemlich weitausgreifenden Pläne liessen sich bisher theils in Folge der Mühseligkeit der Untersuchungen, theils wegen der Sprödheit des Materials nur zum Theile zur Ausführung bringen. In der Hoffnung, die Lücken späterhin noch ausfüllen zu können, wollen wir über die Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen berichten.

Unser Arbeitsfeld sollte in drei Theile zerfallen. Zuerst in einen physiologischen: es galt den Eisengehalt der Frauenmilch von der Geburt bis zum Versiegen, wenn möglich, bis zum Ende des ersten Jahres systematisch zu verfolgen, und zwar bei einer gut gestellten, wenig geplagten Frau und bei einer Frau aus unserer Arbeiterbevölkerung in Durchschnittsverhältnissen. Dabei sollte der Einfluss der Ernährung, Bewegung, der Menses, einer etwa erneuerten Gravidität beobachtet werden. Diesen Theil mussten wir, wenigstens in der geschilderten Form, fast ganz schuldig bleiben: Einzeluntersuchungen in grösserer Zahl an verschiedenen gesunden Frauen aus beliebigen Zeiten der Stillperiode mussten hier vorläufig als Ersatz eintreten. Dabei konnte sich möglicher Weise ein Einfluss des Lebensalters der Frau auf den Eisengehalt der Milch herausstellen.

Der zweite Theil sollte pathologische Verhältnisse beobachten; naturgemäss zerfiel er wieder in zwei Unterabtheilungen: Wie verhält sich erstens der Eisengehalt der Milch bei Erkrankungen der Frau, und wie zweitens bei scheinbar gesunden Frauen, deren Säuglinge trotz reiner Brustnahrung und strenger Hygiene an Ernährungsstörungen litten? Wollten wir in der ersten Gruppe chronische und intercurrente acute Erkrankungen gesondert berücksichtigen, so hob sich uns bei der zweiten von den Ernährungsstörungen des Säuglings im allgemeinen die Rachitis als besonders interessantes Untersuchungsobject heraus. Auch da konnten wir vorläufig nur einzelne Bausteine zusammentragen.

Endlich sollten therapeutische Versuche die Arbeit beschliessen. Je nachdem diätetische Massnahmen allein, oder eisenführende Präparate und Wässer den Eisengehalt der Milch beeinflussen mochten, sollten auch diese Untersuchungen in zwei Reihen zerfallen. Auch der Theil unserer Absichten harrt noch der Ausführung.

Daneben gedachten wir auch mehrere Milchmischungen, die für Zwecke der Säuglingsernährung in Handel gebracht werden, auf ihren Eisengehalt zu prüfen, um vorläufige Vergleichszahlen zu gewinnen.

Gehen wir nun an die Besprechung unserer Untersuchungsergebnisse.

Unser Material entstammt der unter der Leitung des Herrn Sanitätsrathes Dr. Braun stehenden n. ö. Landesfindel-Anstalt, der Frauenklinik des Herrn Hofrathes Prof. Dr. Schanta, der Kinderabtheilung der Wiener allgem. Poliklinik unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. Monti, einige Fälle endlich der Privatpraxis. Den genannten Herren sei hier für ihre Liebenswürdigkeit und die Ueberlassung des Materiales unser verbindlichster Dank ausgesprochen.

I. Methodik der Untersuchung.

Unsere ersten Versuche waren darauf gerichtet, festzustellen, ob die von Mendes de Leon (Archiv f. Hygiene, Bd. VII, S. 301) in Vorschlag gebrachte colorimetrische Methode zur quantitativen Bestimmung des Eisens in der Milch verwendbar und in ihren Resultaten genügend zuverlässig sei. Zu diesem Zwecke wurden diverse, genau abgewogene Milchmengen verascht, die Asche durch Erwärmen mit 20 perc. Schwefelsäure auf dem Wasserbade aufgeschlossen. Die schwefelsauren Lösungen wurden sodann nach Zusatz eines Kryställchens von Kaliumchlorat bis zum vollständigen Verschwinden des Chlorgeruches erwärmt, mit destillirtem Wasser auf ein bestimmtes Volumen gebracht und der colorimetrischen Prüfung genau nach der Vorschrift von Mendes de Leon unterzogen. Die diesbezüglichen Versuche ergaben aber durchwegs sehr unbefriedigende Resultate, was wir hauptsächlich auf den Umstand zurückführen, dass die aufgeschlossenen Milchaschen mit Rhodankalium nicht die charakteristischen Rhodaneisenfärbungen zeigten, wie die der Vergleichslösungen. Wir glaubten diese für die colorimetrische Bestimmung sehr störende Erscheinung darauf zurückzuführen, dass beim Aufschliessen mit Schwefelsäure Salze — namentlich Phosphate — in Lösung gehen, zumal die Milchasche bekanntlich sehr reich an Phosphaten ist. Thatsächlich haben unsere Versuche ergeben, dass, wenn man zu den Vergleichsflüssigkeiten sehr verdünnte Lösungen eines phosphorsauren Salzes hinzufügt, Farbenveränderungen eintreten. Es ist somit kein Zweifel, dass die colorimetrische Methode von Mendes de Leon als nicht verlässlich angesehen werden kann, weil bei der

Vergleichslösung der Einfluss der Milchsalze, speciell der Phosphate nicht berücksichtigt erscheint.

Wir haben nun versucht, der Vergleichslösung ungefähr diejenigen Mengen von löslichen Phosphaten hinzuzufügen, welche dem Phosphorsäuregehalte der Milchasche entsprechen.

Unter der Annahme, dass die Kuhmilch 0,8 g Salze in 100 ccm enthält und im Maximum circa 30 Proc. dieser Salze als Phosphorsäure sich vorfinden, kommen auf 0,8 g Asche 0,24 g P_2O_5. Es wurden nun diverse Versuche angestellt, bei welchen der Vergleichsflüssigkeit diejenigen Phosphorsäuremengen in Form von pyrophosphorsaurem Natron hinzugefügt wurden, welche dem Phosphorsäuregehalte entsprechen, der in der zur jeweiligen Bestimmung verwendeten Milchmenge resp. Milchasche enthalten ist.

Auch unter diesen Verhältnissen konnte der Farbenton der Vergleichslösung mit der aufgeschlossenen Milchasche unsicher und in vielen Fällen überhaupt nicht verglichen werden.

Nunmehr haben wir versucht, den störenden Einfluss der Phosphate dadurch zu eliminiren, dass wir im Sinne der Gleichungen

$$BaCl_2 + Na_2HPO_4 = BaHPO_4 + 2NaCl$$

die entsprechende Menge von salpetersaurem Baryt zur Fällung der Phosphate zugesetzt haben. Wenn es auch den thatsächlichen Verhältnissen insoferne nicht genau entspricht, als wir in der Milchasche die Phosphorsäure hauptsächlich in Form von Kalk-Verbindungen haben, so giebt die Gleichung doch einen ungefähren Anhaltspunkt zur Berechnung der zur Fällung der Phosphate erforderlichen Mengen von Baryumchlorid an. Es wurde nun die Milch mit der entsprechenden Menge von Chlorbaryum eingedampft und die Milchasche mit verdünnter Salzsäure aufgeschlossen. Die entsprechend durchgeführten colorimetrischen Bestimmungen haben aber auch in diesem Falle keine befriedigenden Resultate ergeben. Somit ergiebt sich, dass auf colorimetrischem Wege der Eisengehalt der Milch nicht bestimmbar ist.

Nachdem eine gewichtsanalytische Eisenbestimmung, sofern man nicht zu dem ebenfalls sehr misslichen Hilfsmittel der Verwendung ausserordentlich grosser Milchquantitäten greift, in Anbetracht des geringen Eisengehaltes wenig Aussicht auf Verlässlichkeit bietet, so ergab es sich von selbst, zu diesem Zwecke die titrimetrische Methode der Eisenbestimmung heranzuziehen. nachdem dieselbe äusserst empfindlich ist, und eine Beeinflussung der Resultate durch irgend welche andere in der Milch vorhandene Bestandtheile ausgeschlossen ist. Der einzige Punkt hierbei, dem eine erhöhte Aufmerksamkeit

zu widmen ist, ist die Reinheit sämmtlicher Reagentien. Saures schwefelsaures Kali, sowie Schwefelsäure sind eisenfrei zu erhalten, wovon man sich durch die Rhodanreaction leicht überzeugen kann. Absolut eisenfreies Zink ist zwar nicht immer erhältlich, jedoch lässt sich der Eisengehalt der betreffenden Zinksorte vorher ebenfalls titrimetrisch ermitteln, und man muss dann die zur Oxydation verwendete Zinkmenge abwägen und den entsprechenden Eisengehalt von jener Menge, die bei der Titration der Milchasche resultirt, abziehen.

Der von uns stets eingehaltene Vorgang war folgender:

Von der zu untersuchenden Frauenmilch, welche durch Ausdrücken der Brustdrüsen gesammelt und in sorgfältig verschlossenen Fläschchen ins Laboratorium übermittelt wurde, wurden stets 50 ccm Milch entnommen, in einer mit saurem schwefelsaurem Kalium ausgeschmolzenen Platinschaale unter Zusatz von etwas Essigsäure eingedampft, hierauf im Trockenschranke getrocknet und alsdann vorsichtig verascht. Die Asche wurde mit entwässertem, gepulvertem sauren schwefelsauren Kali aufgeschlossen, die erkaltete Schmelze mit destillirtem Wasser gelöst, in einen Erlenmayer-Kolben gespült, etwas absolut eisenfreie Schwefelsäure zugesetzt, hierauf eine genau gewogene Menge, circa 6—8 g reines, auf electrolytischem Wege gewonnenes Zink in den Kolben gebracht, ein kleiner Platinstreifen hinzugefügt, um die Lösung des Zinks rascher zu bewirken, ein Bunsenventil aufgesetzt und nach beendigter Reduction mit circa $^{n}/_{100}$ Permanganat titrirt. Da auch das garantirt reinste Zink Spuren von Eisen enthält, haben wir jedesmal eine genau gewogene Zinkmenge für sich allein der Eisenbestimmung, wie oben angegeben, unterworfen und den Eisengehalt auf die zur Reduction der Milchasche verwendete Zinkmenge umgerechnet und in Abzug gebracht.

Die Differenz ergiebt den Eisengehalt in 50 ccm Milch.

II. Physiologische Verhältnisse (Tafel I).

Im Ganzen wurden 21 Untersuchungen bei 19 Frauen ausgeführt, die sich gleich ihren Kindern guter Gesundheit erfreuten. Die gefundenen Eisenwerthe bewegen sich zwischen 3,52 und 7,21 mg im Liter Milch, zeigen also recht beträchtliche Differenzen. Die meisten liegen allerdings in der Mitte, nicht weit vom Durchschnittswerthe, der sich auf 5,09 mg beläuft. Lässt sich dabei irgendein gesetzmässiger Einfluss gewisser Momente auf den Eisengehalt feststellen? — Fassen wir zunächst die materiellen Verhältnisse der Frauen ins Auge. Unser Material ist in dieser Beziehung leider wenig abwechslungsreich: 15 der untersuchten Milchen dankten wir

der Findel-Anstalt, sie gehörten also Frauen an, die alle unter den gleichen auskömmlichen Verhältnissen lebten. Unter diesen fanden sich allerdings 5mal Werthe unter dem Durchschnitte, doch nur einmal treffen wir eine abnorm niedrige Zahl, 3,62 mg. Abgesehen von diesem Falle kann man von einer gewissen Constanz der unteren Grenze des Eisengehaltes sprechen, während sich nach oben Werthe bis zu 7,21 mg nachweisen liessen.

Vier der Untersuchungen betrafen schlecht gestellte Arbeiterfrauen, deren Ernährung viel zu wünschen übrig liess. Da ergiebt sich auffallender Weise das umgekehrte Verhalten: alle vier Frauen zeigten Eisenmengen unter dem Durchschnitte und zwar dreimal sehr erheblich darunter 3,52, 3,62, 3,70 mg pro Liter Milch. Mag auch in einem Falle das hohe Alter der Stillenden mit ins Gewicht fallen, so ist doch für die anderen niedrigen Werthe kein ähnlicher Grund ins Treffen zu führen. — Andererseits hatten wir zweimal Gelegenheit, die Milch gut situirter Frauen der Untersuchung zu unterziehen: wir fanden 3,64 und 5,61 mg Eisen. Im ersten Falle handelte es sich allerdings um eine Frau, die schon vor 9½ Monaten entbunden worden war, so dass wir Bedenken tragen müssen, ihn zur Aufhellung der vorliegenden Frage zu benützen.

Soweit unsere spärlichen Befunde eine solche Vermuthung gestatten, scheint es also in der That, dass die äusseren Verhältnisse, namentlich die der Ernährung für die Eisenmenge in der Milch von Bedeutung sind. Inwieweit das Alter der Frau hier ins Gewicht fällt, können wir darum nicht entscheiden, weil wir es mit einer Ausnahme durchwegs mit Frauen im blühendsten Alter von 19—27 Jahren zu thun hatten. Die schon früher erwähnte Arbeitersfrau im Alter von 38 Jahren zeigte allerdings einen abnorm niedrigen Eisengehalt von 3,96 mg im Liter Milch. Eine Bereicherung der Befunde in dieser Richtung thut noch noth.

Wie stellt sich dieser Eisengehalt insbesondere im Verlaufe der Stillperiode? Lässt sich da wirklich, wie Klemm behauptet, ein allmähliches Absinken von der Geburt an feststellen? — Wir wollen unsere Befunde nach den Stillmonaten gesondert betrachten. Sieben unserer Milchen stammten aus dem ersten Monate. Betrachten wir die auch sonst unter gleichen Verhältnissen stehenden fünf Frauen aus der Findelanstalt allein, so ergiebt sich eine Durchschnittszahl von 5,8 mg Eisen; nehmen wir noch die zwei Befunde an einer Arbeitersfrau hinzu, so sinkt sie auf 5,17 mg. — Aus dem zweiten Stillmonate untersuchten wir gleichfalls sieben Frauen, sämmtlich Pfleglinge der Findelanstalt. Auch da giebt es erhebliche Differenzen

von 3,62 bis 6,48 mg; der Durchschnitt beträgt 5,25 mg Eisen. — Im dritten Monate des Säugens standen unter unseren Müttern vier. Bei Schwankungen von 3,96 bis 5,74 mg erhalten wir einen Gesammtdurchschnitt von 4,92 mg; dabei müssen wir uns gegenwärtig halten, dass hier wieder jene alternde Arbeitersfrau mitgezählt wird. Freilich steht daneben auch der Befund an einer blühenden, wohlsituirten Bürgersfrau. — Aus dem vierten Monate können wir nur zwei Befunde nachweisen, die, unter einander recht verschieden, einen Durchschnitt von 5,33 ergeben. — Schliesslich folgt noch die Amme eines blühenden Kindes aus dem zehnten Säugemonate mit 3,64 mg Eisen im Liter Milch.

Ueberblicken wir unsere also erörterte Tabelle im Ganzen, so ergiebt sich sofort, dass jeder Monat allzu verschiedene Werthe aufweist, als dass eine Berechnung von Durchschnittswerthen wissenschaftlich einwandsfrei wäre. Aber die uncontrolirbaren Factoren, die da Täuschungen ermöglichen, sind der Annahme Klemm's auch bei einer solchen Berechnung nicht günstig. Wir erhalten eine Zahlenreihe — 5,8 (5,17), 5,25, 4,92, 5,33, 3,64 —, deren absteigende Tendenz im 4. Monate erheblich gestört ist. Eine progressive Abnahme des Eisengehaltes der Frauenmilch lässt sich also aus unseren Untersuchungen nicht erschliessen; weitere Beobachtungen werden uns lehren müssen, zu welcher Zeit und ob überhaupt der Eisengehalt der Milch während des Stillens constant oder plötzlich abnimmt.

Die Zahl der Partus ist auf diese Grösse offenbar ohne jeden Einfluss. — Ob die Menstruation eine Rolle spielt, können wir nicht entscheiden, weil sich nur bei 3 unserer Frauen vor 7, beziehentlich 10 und 33 Tagen die Regel eingestellt hatte; die niedrigen Eisenwerthe, die gerade diese 3 Fälle aufweisen, schienen uns auch sonst erklärt genug aus den äusseren Verhältnissen, Alter, vielleicht auch Stillzeit. Auch hier also bedarf es noch weiterer Beobachtungen.

Das specifische Gewicht der Milch steht in keinem bestimmten Verhältnisse zum Eisengehalte und hängt offenbar von ganz anderen Factoren ab: sehen wir doch dem Eisengehalte von 7,21 mg ein specif. Gewicht von 1,029 entsprechen und wiederum ein specif. Gewicht von 1,033 mit dem Eisengehalte von 3,96 mg zusammenfallen.

III. Pathologische Verhältnisse.

Wir gehen zunächst an die Besprechung jener Fälle, in denen sich die stillende Mutter anscheinend guter Gesundheit erfreute, während die gesäugten Kinder einem chronischen Siechthum ver-

fallen waren (Tafel II). Es ist begreiflich, dass reine Fälle dieser Art schwer aufzutreiben sind, da wir beispielsweise alle Fälle von Lues hereditaria aus dieser Gruppe ausschliessen zu müssen glaubten, wenn die Mutter augenblicklich auch keine floriden Zeichen der specifischen Erkrankung bot. — Wir verfügen im Ganzen über 3 Fälle: ein Kind mit mässiger, ein zweites mit schwerer Rachitis und Hypotrophie, ein drittes mit perniciöser Anämie, das wenige Tage nach der Untersuchung starb.

Der Eisengehalt, durchwegs sehr niedrig, betrug im Durchschnitte 4,02 mg im Liter Milch. Von allen drei Frauen erfahren wir, dass ihre materiellen Verhältnisse überaus traurig sind: die Mutter des ersten Kindes lebt mit ihrem Manne und noch einem älteren Kinde von 16 Kronen Wochenlohn, die des zweiten isst nur 2—3 mal in der Woche Fleisch, die des dritten, mit der schweren Anämie, sah gar seit vielen Wochen kein Fleisch mehr auf ihrem Tische. Die zweite und dritte Mutter steht überdies im 38. Lebensjahre. Auch früher schon erhoben wir bei einer 38jährigen Frau einen geringen Milcheisengehalt; dort zeigte ihr übrigens schwächliches Kind keine tiefere Ernährungsstörung. — Auch in diesen Fällen können wir eine gleichmässige Abhängigkeit der gefundenen Zahl von der Dauer des Stillens nicht erkennen.

Nur bei der ersten Mutter war schon 6 Wochen post partum die Regel aufgetreten, um sich weiterhin in ungleichen Zeiträumen zu wiederholen.

Die Angabe Klemm's, dass der Eisengehalt in solchen Fällen bis auf ein Zehntel des Normalen sinke, bestätigen unsere spärlichen Befunde nicht.

Schliesslich gelangen wir zu den Untersuchungen an kranken Müttern (Tafel III). Die 6 Befunde, denen wir hier begegnen, betreffen insgesammt chronisch erkrankte Frauen, 4 mit einer an den Kindern floriden Lues, 2 mit schweren Herzfehlern. Die nachgewiesenen Eisenmengen sind durchwegs gering, sie bewegen sich zwischen 3,40 und 3,92 mg im Liter Milch. Mochten auch bei der Mutter 3 und 4 die misslichen äusseren Verhältnisse, bei Nr. 4 überdies das Alter von 38 Jahren ins Gewicht fallen, so treffen solche Erklärungsversuche bei den anderen 4 Frauen nicht zu. Auch die Kinder waren durchwegs jung, 5 Tage bis 3 Monate. Man wird also wohl nicht fehlgehen, wenn man die Eisenarmut der Milch in solchen Fällen als eine Theilerscheinung, als ein Symptom der allgemeinen Anämie der Mutter auffasst. Da die Milch unter solchen Umständen auch sonst oft in ihrer Qualität minderwerthig sein dürfte, so können

wir wohl Klemm's Aufstellung, der Eisengehalt der Frauenmilch sei ein Indicator für ihre Güte überhaupt mit vielen Einschränkungen, die sich aus unseren bisherigen Ausführungen ergeben, gelten lassen. Uebrigens erreicht nach unseren Erfahrungen die Eisenarmuth der Milch auch bei kranken Frauen niemals jenen hohen Grad, den Klemm beobachtet haben will.

Nur im Anhange wollen wir die Eisenmengen nachweisen, die wir bei einer kleinen Untersuchungsreihe in den gangbarsten „Kindermilch“-Sorten antrafen. Wir untersuchten da die „Säuglingsmilch“ I der Wiener Molkerei, die „Backhaus-Milch“ I und II, endlich die Gärtner'sche „Fettmilch“, und zwar von jeder 3 Proben (Tafel IV).

Im Allgemeinen kann man wohl sagen, dass es mit ein Fehler der künstlichen Ernährung ist, dass weit geringere Eisenmengen zugeführt werden, als bei natürlicher Ernährung. Wir fanden bei unseren Versuchsobjecten im Durchschnitte: 1,38, 2,24, 1,86, 2,53 mg Eisen im Liter. Das eisenreichste Gemisch unter den 12 Proben, die wir der Untersuchung unterzogen, eine Gärtner'sche „Fettmilch“ enthielt noch nicht mehr als 2,58 mg Eisen. Man kann also füglich allen diesen Methoden den gleichen Vorwurf machen.

Fassen wir die Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen zusammen, so gelangen wir zu folgenden Schlüssen, die allerdings noch weiterer Stützen bedürfen:

1. Die Milch gesunder Frauen zeigt einen zwar geringen aber constanten Eisengehalt, der im Haushalte des Säuglings immerhin nicht zu vernachlässigen ist.

2. Ein gesetzmässiges allmähliches Absinken des Eisengehaltes während der Stillzeit lässt sich nicht feststellen.

3. Schlechte äussere Verhältnisse, höheres Alter der Stillenden, chronische Erkrankungen dürften in der Regel eine erhebliche Verminderung des Milcheisens bedingen.

4. Auch die Milch solcher scheinbar gesunden Frauen, deren an der Brust genährte Kinder erhebliche Ernährungsstörungen aufweisen, scheint insbesondere eisenarm zu sein.

5. Die üblichen Methoden der künstlichen Ernährung dürften nebst anderen auch den Fehler haben, dass die dem Kinde zugeführte Eisenmenge hinter der dem Brustkinde zukommenden erheblich zurückbleibt.

Tafel I.
Physiologische Verhältnisse.

Fort-lauf. №	Aeussere Verhältnisse der Frau	Alter der Frau	Alter des Kindes	Wie-viel Partus	Letzte Menses seit dem Partus	Spec. Gewicht der Milch	Milligr. Eisen im Liter Milch
1.	Pflegling der Findelanstalt	21 J.	10 T.	1	θ	1,029	5·22
2.	ebenso	22 J.	1/2 M.	2	θ	1,029	7·21
3.	ebenso	22 J.	1/2 M.	1	θ	1,030	5·92
4.	Arbeitersfrau	26 J.	19 T.	1	θ	1,032	3·52
5.	dieselbe	26 J.	21 T.	1	θ	1,032	3·70
6.	Pflegling der Findelanstalt	24 J.	21 T.	1	θ	1,029	4·68
7.	ebenso	24 J.	1 M.	1	θ	1,030	5·97
8.	ebenso	21 J.	6 W.	1	θ	1,032	5·7
9.	dieselbe	21 J.	1 1/2 M.	1	θ	1,030	4·75
10.	Pflegling der Findelanstalt	22 J.	1 1/2 M.	1	θ	1,028	3·62
11.	ebenso	20 J.	1 2/3 M.	1	θ	1,029	5·83
12.	ebenso	19 J.	2 M.	1	θ	1,028	6·48
13.	ebenso	24 J.	2 M.	2	θ	1,028	5·63
14.	ebenso	27 J.	2 M.	?	θ	1,032	4·73
15.	Arbeitersfrau	38 J.	2 1/3 M.	2	vor 7 T.	1,033	3·96
16.	Pflegling der Findelanstalt	25 J.	2 1/2 M.	2	θ	1,030	5·74
17.	Gutgestellte Bürgersfrau	22 J.	3 M.	1	θ	1,033	5·61
18.	Pflegling der Findelanstalt	25 J.	3 M.	2	?	1,032	4·38
19.	Arbeitersfrau	25 J.	3 2/3 M.	3	vor 1 M.	1,030	4·64
20.	Pflegling der Findelanstalt	19 J.	4 M.	1	θ	1,029	6·02
21.	Amme in guten äusseren Verhältnissen	27 J.	9 1/2 M.	3	vor 10 T.	1,026	3·64

Tafel II.
Kranke Kinder scheinbar gesunder Mütter.

Fortlauf. №	Aeussere Verhältnisse der Frau	Alter der Frau	Alter des Kindes	Zahl der Partus	Letzte Menses seit d. Partus	Spec. Gewicht der Milch	Milligr. Eisen im Liter Milch	Krankheit des Kindes
1	Arbeitersfrau	22 J.	7 M.	3	vor ca. 14 T.	1,032	4·06	Rachitis
2	ebenso	37 J.	3 M.	6	θ	1,033	3·76	Rachitis gravis
3	ebenso	37 J.	6 M.	11	θ	1,032	4·25	Anaemia perniciosa

Tafel III.
Kranke Frauen.

Fortlauf. №	Aeussere Verhältnisse der Frau	Alter der Frau	Alter des Kindes	Zahl der Partus	Letzte Menses seit d. Partus	Spec. Gewicht der Milch	Milligr. Eisen im Liter Milch	Krankheit d. Frau resp. d. Kindes
1	Pflegling der I. geburts-hilfl. Klinik .	24 J.	7 T.	3	θ	1,034	3·78	Lues hereditaria
2	Wenig bemittelte Kaufmannsgattin	30 J.	2 M.	5	θ	1,033	3·40	ebenso
3	Arbeitersfrau	32 J.	3 M.	7	θ	1,028	3·49	ebenso
4	ebenso	38 J.	3 M.	8	θ	1,032	3·91	ebenso
5	Pflegling der I. geburts-hilfl. Klinik	26 J.	5 T.	3	θ	1,033	3·89	Vitium cordis Encephalomalacia ex embolia
6	ebenso	26 J.	5 T.	1	θ	1,034	3·92	Vitium cordis

Tafel IV.
Uebliche Milchmischungen.

Fortlauf. №	Milchsorte	Specif. Gewicht	Milligr. Eisen im Liter
1	Säuglingsmilch I (Wiener Molkerei)	1,030	1·25
2	Ebenso	1,029	1·41
3	Ebenso	1,029	1·49
4	Backhaus-Milch I	1,027	2·14
5	Ebenso	1,030	2·27
6	Ebenso	1,030	2·32
7	Backhaus-Milch II	1,030	1·84
8	Ebenso	1,030	1·88
9	Ebenso	1,030	1·87
10	Gärtner'sche Fettmilch	1,022	2·43
11	Ebenso	1,023	2·58
12	Ebenso	1,022	2·39

XV.

Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin.

Ueber Synthesen im Thierkörper. (3. Mittheilung.)

Weiteres über Citral, über seine Oxydationsprodukte im Organismus und über einige cyklische Isomere.

Von

Dr. med. **Herm. Hildebrandt.**

In der letzten Mittheilung[1]) habe ich gezeigt, dass Citral (a) im Kaninchen-Organismus zu einer zweibasischen Säure (Sp. 187°) oxydirt wird, für deren Constitution ich die Formel

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>C:CH.CH_2.CH_2.\underset{COOH}{C}:CH.COOH$$

wahrscheinlich machte. Die Säure war als unlösliches Bleisalz gewonnen worden, als dem Filtrate vom mit Barytwasser ausgefällten Harn basisches Bleiacetat zugefügt wurde. Der mit heissem destillirten Wasser häufig ausgewaschene Niederschlag wurde in der Hitze mit SH_2 entbleit; das heisse Filtrat vom Schwefelblei liess beim Abkühlen bereits die Säure schneeweiss auskrystallisiren. Weitere Mengen konnten beim Einengen auf dem Wasserbade zur Ausscheidung gebracht werden.

Hat man das Filtrat auf ein kleines Volumen eingeengt, so erfolgt auch nach mehrtägigem Stehen keine Ausscheidung von Krystallen mehr. Hingegen kam bei weiterem Verdunsten des Wassers eine ölige Abscheidung an der Oberfläche zur Beobachtung, die durch Aether der Flüssigkeit unschwer entzogen werden konnte. Die ölige Substanz zeigte nach dem Kochen mit Mineralsäure keine reducirenden Eigenschaften, konnte somit nicht die Glykuron-

1) Dieses Archiv Bd. 45 S. 111 ff.

säure-Verbindung des Citrals sein, auf deren Entstehung ich bereits hingewiesen[1]) habe. Es war vielmehr mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die wohl als Zwischenproduct zwischen dem Aldehyd Citral und der zweibasischen Säure aufzufassende Geraniumsäure von Semmler

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!C : CH\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,\underset{\displaystyle CH_3}{C} : CH\,.\,COOH$$

vorlag, zumal diese in der That eine Säure von öliger Beschaffenheit darstellt. Da indessen deren Identificirung grosse Schwierigkeiten gemacht haben würde, habe ich mich des Verfahrens von Tiemann und Semmler[2]) bedient — Digeriren mit 65—70 proc. Schwefelsäure unter 0^0 —, wodurch die Geraniumsäure in die isomere α-Cyclo-Geraniumsäure vom Schmp. 106^0 übergeführt wird. Wie H. Tigges[3]) kürzlich gezeigt hat, ist die α-Cyclo-Geraniumsäure eine $\beta\gamma$-ungesättigte Säure von der Formel:

$$\begin{array}{ccc} H_3C & & CH_3 \\ & \diagdown\;\diagup & \\ & C & \\ & \diagup\;\;\diagdown & \\ H_2C & & CH\,.\,COOH \\ | & & | \\ H_2C & & C\,.\,CH_3 \\ & \diagdown\;\;/\!/ & \\ & CH & \end{array}$$

Auf Zusatz von 70 proc. Schwefelsäure zu der die ölige Abscheidung zeigenden Flüssigkeit nahm die Abscheidung des Oeles noch erheblich zu, und als das Volumen der zugesetzten Schwefelsäure ca. 30 Proc. vom Gesammt-Volumen betrug, sammelte sich an der Oberfläche der Flüssigkeit eine dunkle ölige Schicht von beträchtlicher Dicke. Ich nahm bereits die beschriebene Operation in einem grösseren Scheidetrichter vor; es konnte nunmehr die unterhalb der öligen Schicht befindliche Flüssigkeit vollständig abgelassen werden und das zurückbleibende Oel, das vermuthlich die Geraniumsäure enthielt, direct der Einwirkung der 65proc. Schwefelsäure nach dem genannten Verfahren unterworfen werden.

Die abgeschiedene schwefelsäurehaltige Flüssigkeit zeigte Linksdrehung — nach entsprechender Vorbehandlung mit Barytwasser bis zur schwach sauren Reaktion, Fällen mit neutralem Bleiacetat —, entwickelte beim Kochen mit Mineralsäure einen stark

1) l. c. S. 127.
2) Berl. Ber. 26, 2725. 1893.
3) Berl. Ber. 33, S. 3713 ff. 1900.

aromatischen Geruch und reduzirte dann Fehlingsche Lösung, enthielt demnach zweifellos die Glykuronsäure-Verbindung des Citrals. Beim Destilliren mit Wasserdampf schied sich in der Vorlage auf dem Destillate schwimmend ein öliger Körper von hellgelber Farbe ab, welcher weiter unten eingehend zu berücksichtigen sein wird.

Nachdem der im Scheidetrichter verbliebene Körper mehrere Tage lang der Einwirkung der 65 proc. Schwefelsäure unter häufigem Schütteln bei Zimmertemperatur ausgesetzt gewesen war, wurde die Flüssigkeit mit Wasser verdünnt und mit Aether wiederholt ausgeschüttelt. Nach dem Absieden des Aethers hinterblieb ein öliger Rückstand, welcher mit heissem — niedrig siedenden — Ligroin aufgenommen wurde, wobei auch nach wiederholtem Auskochen ein Theil ungelöst zurückblieb. Nach dem Erkalten der Ligroinlösung schieden sich an den Wandungen reichliche weisse Krystallmassen ab; die Mutterlauge wurde weiter verdunstet und durch Auskochen des Rückstandes mit Wasser noch weitere Mengen der krystallinischen Substanz gewonnen. Schliesslich wurde die gewonnene trockene Krystallmasse aus Aether umkrystallisirt. Nach dem langsamen Verdunsten des Aethers hatten sich schneeweisse Drusen bildende Krystalle am Boden des Gefässes abgeschieden. Die Substanz hatte saure Reaktion und zeigte den Schmp. 96°. Es war hiernach unwahrscheinlich, dass es sich um die Isogeraniumsäure von Tiemann und Semmler handelte, da diese bei 106° schmilzt.

Neuerdings ist aus β-Cyclo-Citral die β-Cyclo-Geraniumsäure vom Schmp. 94° dargestellt worden, weshalb eine Verbrennung nöthig wurde.

Die Verbrennung ergab folgendes Resultat:

1) 0,2158 g lieferten 0,4710 CO_2 und 0,1523 H_2O,
2) 0,1988 g lieferten 0,4313 CO_2 und 0,1387 H_2O.

Gefunden:	Berechnet für: $C_{10}H_{14}O_4$	Berechnet für: $C_{10}H_{14}O_4 + \frac{1}{4}$ Mol H_2O
C = 59,56 %	C = 60,60 %	C = 59,11 %
59,17 „		
H = 7,84 %	H = 7,01 %	H = 7,14 %
7,75 „		

Für Geraniumsäure $C_{10}H_{16}O_2$ berechnet sich C = 71,43 %.

Die Titration mit $^1/_{10}$ n-Na-Lauge ergab Folgendes: 0,105 g Substanz brauchten 10,30 ccm $^1/_{10}$ n-Lauge; für eine zweibasische Säure berechnen sich 10,6 ccm $^1/_{10}$ n-Na-Lauge.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurde die Säure in verdünntem Ammoniak gelöst, die Lösung mit NO_3H neutralisirt und mit Silbernitrat gefällt. Die Ag-Bestimmung ergab 52,72 %, während sich 52,42 % berechnen, wenn man den Eintritt von 2 Ag zu Grunde legt.

Bezüglich des Verhaltens von Brom zu der neuen Säure musste ich mich aus Mangel an Material auf folgende Feststellung beschränken. Setzt man zur Lösung der Säure in Eisessig eine Lösung von Brom in Eisessig, sodass 4 Atome Brom zur Einwirkung kommen, so ist am folgenden Tage die Lösung noch stark gefärbt, und riecht intensiv nach Brom. Hat man hingegen nur 2 Atome Brom angewandt, so ist am folgenden Tage Entfärbung eingetreten und kein Geruch nach Brom wahrnehmbar.

Der Säure dürfte, wie obige Zahlen zeigen, ein geringer Wassergehalt anhaften, da es wegen des niedrigen Schmelzpunktes unmöglich war, die Säure bei hoher Temperatur zu trocknen. In ihrem sonstigen Verhalten zeigt die Substanz eine gute Uebereinstimmung mit der direkt nach Citral-Darreichung gewonnenen zweibasischen Säure, die ich bereits früher beschrieb. Das Verhalten zu Brom weist jedoch darauf hin, dass in der neuen Säure eine cyklische Isomere vorliegt, die sich unter der Einwirkung der Schwefelsäure gebildet hat, analog dem Uebergange der Geraniumsäure in ihre cyklische Isomere. Es dürfte hieraus hervorgehen, dass Citral im Thierkörper ausser in die krystallinische zweibasische Säure noch in eine isomere amorphe übergeht, deren Invertirung zu der oben beschriebenen führt. Beide Säuren, die krystallinische wie die amorphe, sind als weitere Oxydationsprodukte der Geraniumsäure aufzufassen. Es lohnte sich daher, Versuche mit Darreichung der Geraniumsäure anzuschliessen.

Citral wurde mittels Hydroxylaminchlorhydrat in das Citraloxim $C_{10}H_{17}NO$ übergeführt, aus diesem durch Kochen mit Essigsäureanhydrid das Nitril der Geraniumsäure gewonnen, und endlich mit alkoholischer Kalilauge die Geraniumsäure erhalten. Eine Probe von Geraniumsäure verdanke ich den Herren Haarmann und Reimer in Holzminden. Nach der Verfütterung der Geraniumsäure konnte das gleiche Verfahren, das zur Isolirung der zweibasischen Säure geführt hatte, mit Erfolg angewandt werden. Die so erhaltene Säure konnte mit der nach Citral-Fütterung erhaltenen identificirt werden. Ferner konnte die bei 96° schmelzende Isomere durch das oben angegebene Verfahren erhalten werden. Es dürfte demnach nach der Eingabe von Citral zunächst — soweit nicht die Paarung

mit Glykuronsäure hinderlich ist — die Oxydation zur Geraniumsäure erfolgen; doch bleibt die Oxydation nicht bei dieser Stufe stehen, sondern führt durch weitere Oxydationen die Bildung der besprochenen beiden Isomeren herbei. Dieses Verhalten stimmt mit der von mir festgestellten Thatsache, die ich hier vorwegnehmen will, dass die Geraniumsäure keine für den Organismus derart indifferente Substanz ist, wie die aus ihr entstehende zweibasische Säure (Vgl. II. Mittheilung und Schluss dieser Arbeit).

Von besonderem Interesse schien der durch Spaltung der Glykuronsäure-Verbindung des Citral erhaltene ölige Körper zu sein. Nach den Beobachtungen von Tiemann geht Citral sehr leicht in Cymol über unter dem Einfluss verdünnter anorganischer Säuren; indess konnte ich neuerdings wiederholt bestätigen, dass das nach der Spaltung der Glykuronsäure-Verbindung des Citral erhaltene Produkt kein p-Cymol ist. Nach nochmaliger Verfütterung war keine Cuminsäure im Harn nachweisbar. (cf. II. Mittheilung.) Wenn es Citral oder ein bereits an der zweiten Stelle — infolge Ueberführung eines CH_3 in COOH — oxydirtes Citral war, so musste im Harne nach erneuter Darreichung die zweibasische Säure erscheinen, jedoch auch das ist nicht der Fall. Es gelang mir zwar das Auftreten einer abnormen Säure im Harne nach nochmaliger Darreichung festzustellen; doch erwies sich diese als nicht identisch mit jener. Ihr Schmp. lag bei 110°.

Neue Untersuchungen in der Citralreihe seitens Tiemann's und seiner Schüler waren geeignet, einen Anhaltspunkt in dieser Frage zu bieten. Nachdem Tiemann und Krüger[1]) gezeigt hatten, dass das Pseudoionon durch Einwirkung von Säuren in ein isomeres Keton von niedrigerem Siedepunkt und höherem spec. Gewicht, das Jonon verwandelt wird, wiesen Tiemann und Semmler[2]) nach, dass ganz allgemein die Verbindungen der Citral-Reihe durch Säuren in isomere cyklische Verbindungen von analoger Struktur wie das Jonon umgelagert werden. Diese Umlagerung geschieht, indem unter Ringschluss zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 6 der für die Verbindungen der Citral-Reihe charakteristischen Kohlenstoffkette: $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>\underset{1}{C} : \underset{2}{CH} . \underset{3}{CH_2} . \underset{4}{CH_2} . \underset{5}{C}(CH_3) : \underset{6}{CH} . R$ sich ein cyklisches Gebilde folgender Struktur bildet:

1) Berl. Ber. 26, 2693. 1893.
2) Berl. Ber. 26, 2725.

```
        CH3  CH3
           \/
          (1)C
     (2)C/    \C(6) . R
        |      |
     (3)C\    /C(5) . CH3
          (4)C
```

ein Kohlenstoff-Skelett, welches die Verbindungen der Cyclo-Citral-Reihe charakterisirt. Letztere unterscheiden sich dagegen durch die Lage einer im Ringe vorhandenen Aethylenbindung und durch die Natur der am Kohlenstoffatom 6 haftenden Atomgruppe.[1]) Bei Citral selbst ist wegen seiner leichten Umlagerung in Cymol eine direkte Ueberführung in das entsprechende cyklische Isomere bisher nicht ausführbar gewesen, bis A. Strebel[2]) die Beobachtung machte, dass die Citralidencyanessigsäure sich invertiren lässt und dass aus der entstandenen Cyclo-Citralidencyanessigsäure durch Einwirkung von Alkalien das gesuchte Cyclo-Citral abgespalten werden kann. Die Verschiedenheit des Verhaltens von Citral gegenüber der Säurewirkung beruht darauf, dass bei den Condensationsprodukten die Reactionsfähigkeit der Aldehydgruppe aufgehoben wird und daher nicht die Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 7 eintritt (Cymol).

In analoger Weise konnte bei Citralidenglykuronsäure, bei der ja auch die Aldehydgruppe festgelegt ist — infolge der Paarung mit der Glykuronsäure — unter dem Einfluss der Säure beim Kochen einerseits die Ringschliessung, andererseits die Abspaltung der Glykuronsäure eingetreten sein. Zur Darstellung von Cyclo-Citral ging ich aus von Citralidencyanessigsäure „a“ vom Schmp. 122°, indem ich nach der von R. Schmidt[3]) angegebenen Weise verfuhr.

Cyclo-Citral zeigt nach meinen Untersuchungen am Warmblüter (Kaninchen) ein vom kettenförmigen Citral gänzlich abweichendes Verhalten. Es ist zunächst wesentlich weniger giftig; man kann Tage lang 5 ccm p. die eingeben, ohne dass die Thiere Störungen zeigen, wie sie von Citral schon in erheblich kleineren Dosen herbeigeführt werden.

Im Harn traten gleichfalls — aber in sehr geringer Menge —

1) Berl. Ber. 31, 3329; 33, 882. 1900.
2) D. R.-P. 108335.
3) Berl. Ber. 33, 3720. 1900.

gepaarte Glykuronsäuren auf. Die nach Citral-Fütterung im Harne erscheinende zweibasische Säure habe ich nicht aufzufinden vermocht. Aber auch die nach Fütterung des Spaltungsproduktes aus Citralidenglykuronsäure isolirte Säure erschien im Harn nicht. Die weitere Untersuchung des Spaltungsproduktes der Citralidenglykuronsäure ergab nun, dass es nicht mehr die Eigenschaften eines Aldehyds hat und demnach auch gar nicht Cyclo-Citral sein konnte; es reducirte nicht ammoniakalische Silberlösung, gab kein krystallinisches Semikarbazon. Immerhin sind Spuren eines Aldehyds dem Oele beigemengt. Die Leukobase des Fuchsins zeigt mit dem Oel geschüttelt eine allerdings nicht intensive Rothfärbung; auch entstand beim Condensiren mit Aceton ein schwacher — bergamottölartiger — Geruch. (cf. D. R.-P. Nr. 116637.) — Nach der Verfütterung geht es im Thierkörper keine Paarung mit Glykuronsäure ein, sondern liefert die oben erwähnte Säure vom Schm. 110°; sie ist in Aether löslich und krystallisirt aus verdünntem Alkohol in langen dünnen Nadeln. Mit Wasserdampf ist sie nicht flüchtig im Gegensatz zum Verhalten der Cuminsäure. Das ihr zu Grunde liegende Spaltungsprodukt der Citralidenglykuronsäure zeigt ziemlich starke Giftwirkung am Kaninchen. Die Thiere zeigen nach Eingabe von 2—3 g intensive Betäubung mit geschwächter Herzaktion und Anurie, ein Verhalten, das ich weder bei Citral noch bei Cyclo-Citral gesehen habe. Durch diese Versuche war die Hauptmenge des nur spärlich gewonnenen Materials verbraucht — nach Verfütterung von 50 g Citral wurde nur etwa 3 g des Spaltungsproduktes bei direkter Destillation des Harnes nach Zusatz von 1 Proc. Schwefelsäure erhalten —; die nur in kleinen Mengen gewonnene Säure reichte zu eingehenden Untersuchungen nicht hin; solche entbehrten überdies insofern des Interesses, als das ihr zu Grunde liegende Spaltungsprodukt nach den obigen Erfahrungen zweifellos als ein nachträglich infolge der Einwirkung der Schwefelsäure entstandenes Gebilde zu betrachten ist. Die Citralidenglykuronsäure wird also gespalten, bevor die Invertirung eingetreten ist, während bei Citralidencyanessigsäure umgekehrt Invertirung, keine Spaltung unter dem Einfluss der SO_4H_2 erfolgt. Um die Einwirkung der Schwefelsäure zu vermeiden, habe ich in besonderen Versuchen den Harn direkt mit Kalilauge — analog der Darstellung von Cyclo-Citral aus Cyclo-Citralidencyanessigsäure — unter gleichzeitiger Durchleitung eines Wasserdampfstromes gekocht und destillirt. Eine Spaltung erfolgte jedoch nicht, was auch dem

gewöhnlichen Verhalten gepaarter Glykuronsäuren gegenüber alkalischen Reagentien entspricht. Da Cyclo-Citral ebenso wie gegen Alkali auch gegen Säuren relativ beständig[1]) ist, so ist die Annahme wohl nicht zulässig, dass durch das Kochen mit Schwefelsäure eine nachträgliche Umlagerung des „cyklischen Aldehyds“ eingetreten sei, vielmehr scheint es sich in der That im Wesentlichen um einen dem Cymol ähnlichen Körper zu handeln, der sich direkt unter dem Einfluss der Schwefelsäure nach der Freilegung der Aldehydgruppe des Glykuronsäure-Paarlings bildet.

Wenn ich Citral in alkoholischer Lösung mit verdünnter SO_4H_2 eine halbe Stunde lang unter Rückfluss kochte, so konnte durch Verdünnen mit Wasser ein Oel abgeschieden werden, das nicht mehr die Eigenschaften des Citral hatte. Im Organismus nämlich lieferte es nicht die zweibasische Säure, aber auch nicht Cuminsäure oder die nach Eingabe des Spaltungsproduktes erhaltene Säure.

Von der erwähnten Säure vom Schmp. 110° hatte ich schliesslich kaum das zu einer Verbrennung hinreichende Material; immerhin konnte eine solche über etwaige Beziehungen zur Cuminsäure Aufschluss geben.

0,0335 g lieferten 0,0917 CO_2 und 0,0231 H_2O

Gefunden:	Berechnet für
	$C_{10}H_{12}O_2$ (Cuminsäure)
C = 74,89 Proc.	C = 73,59 Proc.
H = 7,66 „	H = 7,35 „

Die Titration mit $\frac{1}{10}$ n-Na-Lauge ergab Folgendes: 0,006 g der Säure brauchten 0,4 ccm $\frac{1}{10}$ n-Na-Lauge, für eine einbasische Säure $C_{10}H_{12}O_2$ berechnen sich 0,36 ccm.

Wenn aber — was nach dem Mitgetheilten nur mit Vorbehalt geschehen kann — die neue Säure als eine Isomere der Cuminsäure zu betrachten ist, so liegt die Vermuthung nahe, dass das ihr zu Grunde liegende Spaltungsprodukt in naher Beziehung zu Cymol steht.

Wenn man den nach Citralfütterung gewonnenen Harn mit 1 proc. Schwefelsäure versetzt und direkt mit Wasserdampf destillirt, bis kein Oel mehr übergeht, was man von ca. 3 Litern Harn ausgehend in beiläufig 2 Stunden erreicht, so bleibt im Kolben eine hellbraun gefärbte Flüssigkeit, in der die vorhin besprochenen Säuren oder deren Zersetzungsprodukte enthalten sein können.

1) R. Schmidt, Berl. Ber. 33, S. 3705. 1900.

Gelegentlich von Spaltungsversuchen, die ich an der zweibasischen Säure mittels verdünnter Schwefelsäure vornahm, hatte ich beobachtet, dass sie diesem Eingriffe gegenüber ziemlich widerstandsfähig ist; kocht man allerdings anhaltend mit etwa 3 proc. Schwefelsäure, so tritt alsbald eine Braunfärbung der Lösung ein und nach dem Abkühlen scheiden sich keine krystallinischen Massen mehr ab. Da nun der Harn nur mit verdünnter Schwefelsäure — wenn auch anhaltend — gekocht worden war, so konnte immerhin noch das Material an Harn zur Gewinnung der zweibasischen Säure dienen. Ich habe demnach die Flüssigkeit nach dem Abkühlen mehrmals mit Aether ausgeschüttelt, in der Annahme, dass die Säure von diesem aufgenommen werden würde. Wenn man nach dem Absieden des Aethers den Rückstand mittels ein wenig verdünnten warmen Alkohols in Lösung bringt, so scheidet sich nach längerem Stehen eine krystallinische Substanz ab. Diese zeigte nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol den Schm. 193°; sie schien demnach von der ursprünglichen zweibasischen Säure verschieden zu sein.

Die Verbrennung ergab folgendes Resultat:

0,2045 g lieferten 0,4513 CO_2 und 0,1294 H_2O.

Gefunden	Berechnet für $C_{10}H_{14}O_4$
C = 60,18 Proc.	C = 60,60 Proc.
H = 7,03 „	H = 7,01 „

Die Zusammensetzung entsprach somit wider Erwarten der der ursprünglichen Säure; auch ergab die Titration, dass in der That eine zweibasische Säure vorlag.

0,192 g Substanz brauchten 19,2 ccm $\frac{1}{10}$ n-Na-Lauge; für die zweibasische Säure berechnen sich 19,3 ccm.

Es war daran zu denken, dass infolge der Einwirkung der Schwefelsäure die zweibasische Säure in die cyklische Isomere im Sinne von Tiemann und Semmler verwandelt worden sei; war dies richtig, so war etwa nebenstehende Constitution für die Isomere anzunehmen, d. h. es wäre unter Ringschliessung die eine doppelte Bindung aufgehoben, und die Substanz sollte dann nur 2 Atome Brom aufnehmen, entsprechend der einen Aethylenbindung. Versetzt man die Lösung der Säure in Eisessig mit einer Lösung von Brom

```
  H3C  CH3
     \/
     C
    / \
H2C     CH.COOH
 |       |
H2C     C.COOH
    \ //
     CH
```

in Eisessig entsprechend 4 Atomen Brom und verdünnt nach 24 Stunden vorsichtig mit Wasser, scheidet sich die Bromverbindung alsbald krystallinisch ab. Die Substanz schmolz bei 203°.[1])

Die Verbrennung wurde mit Bleichromat und vorgelegter Silberspirale vorgenommen.

0,2180 g lieferten 0,1877 CO_2 und 0,0565 H_2O.

Gefunden	Berechnet für	
	$C_{10}H_{14}O_4Br_2$	$C_{10}H_{14}O_4Br_4$
C = 23,48 Proc.	C = 33,52 Proc.	C = 23,17 Proc.
H = 2,88 „	H = 3,9 „	H = 2,70 „

Es geht hieraus mit Sicherheit hervor, dass die Säure 4 Atome Brom aufgenommen haben muss. Das Ergebniss spricht also nicht dafür, dass durch die Einwirkung der Schwefelsäure eine Ringbildung im Sinne Tiemann's erfolgt ist.

Ich schlug noch einen von R. Schmidt[2]) zur Darstellung der Isogeraniumsäure aus der Geraniumsäure unlängst angegebenen Weg ein, um die Inversion herbeizuführen. Die ursprüngliche Säure aus Harn wurde in der Kälte in konzentrirter Schwefelsäure gelöst, langsam auf 50° erwärmt und nach dem Abkühlen in kaltes destillirtes Wasser gegossen; es entstand sofort ein weisser amorpher Niederschlag, der mehrfach mit destillirtem Wasser gewaschen und dann abfiltrirt wurde. Durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol gewann ich eine Substanz, die ebenfalls etwas höher schmolz, in ihrem sonstigen Verhalten aber mit der eben besprochenen Säure übereinstimmte.

Die Thatsache, dass — wenigstens nach dem genannten Verfahren — die Ringbildung unterbleibt, erscheint verständlich, wenn wir in Betracht ziehen, in welcher Weise sich die Ringbildung bei den kettenförmigen Körpern vollzieht. Nach den Untersuchungen von Tiemann[3]) besteht die erste Wirkung der verdünnten Säuren auf aliphatische Terpen-Verbindungen darin, die vorhandenen doppelten Bindungen durch Anlagerung der Elemente des Wassers — bezw. einer Säure — aufzuheben, und dass die Hydroxyl-Gruppen sich dabei mit Vorliebe an die Kohlenstoffatome begeben, welche Methylgruppen tragen. Dem durch Hydrolyse der Geraniumsäure erhaltenen Produkte wird demnach die Formel zukommen:

1) Die Bromverbindung der nach dem früher angegebenen Verfahren gewonnenen zweibasischen Säure hatte nach neuen Versuchen den Schmp. 203°.

2) Berl. Ber. 33, S. 3712. 1900.

3) Berl. Ber. 28, 2137 und 31, 882. 1898.

$$(CH_3)_2 . C(OH) . CH_2 . CH_2 . CH_2 . \underset{CH_3}{C(OH)} . CH_2 . COOH$$

Der Ringschluss erfolgt zunächst im Sinne der Formel „I“.

```
       I.                        II.                        III.
 H3C  CH3                 H3C  CH3                   H3C  CH3
   \  /                     \  /                       \  /
    C                        C                          C
   / \                      / \                        / \
H2C   CH . CO2H          H2C   CH . COOH            H2C   C . CO2H
 |     |    OH            |     |                    |    ||
H2C   C <                H2C   C . CH3              H2C   C . CH3
   \ /      CH3             \ //                       \ /
   CH2                       CH                        CH2
```

Aus dem noch eine OH-Gruppe enthaltenden ringförmigen Gebilde kann Wasser und zwar nach zwei verschiedenen Richtungen sich abspalten: α- und β-*Cyclogeraniumsäure* (cf. Formel II und III). Da nun in der nach *Citral-Darreichung* gewonnenen *Säure eine* der 3 *Methylgruppen* zu *COOH* oxydirt worden ist, so ist es *nicht auffällig*, dass die *Hydrolyse ausbleibt*, wenn man die Eingangs erwähnte Formulirung zu Grunde legt. Das *abweichende* Verhalten der oben besprochenen isomeren *amorphen* Säure wäre dann so zu erklären, dass bei dieser eine der *endständigen* Methylgruppen zu COOH oxydirt worden ist.

Schliesslich habe ich versucht, mit Hilfe des Thierkörpers eine der zweibasischen krystallinischen Säure entsprechende cyklische Isomere zu erzeugen. Ich bediente mich dazu der nächst niederen Oxydationsstufen der gesuchten Verbindung, nämlich der α- und β-Cyclogeraniumsäure, welche ganz kürzlich im Laboratorium von *Haarmann* und *Reimer* in grösseren Mengen dargestellt und studirt[1]) worden sind. Ich habe diese Säuren, für deren Ueberlassung ich der genannten Firma zu grossem Danke verpflichtet bin, in Mengen von 1 g an Kaninchen verfüttert. Im Harn konnte ich Anfangs keine krystallisirende Säure auffinden; ich habe mich sowohl des Bleiverfahrens bedient, als auch durch direktes Ausschütteln des angesäuerten Harns mit Aether Säuren zu gewinnen gesucht; ich erhielt in geringfügigen Mengen amorphe Körper. Der nach Eingabe der α-Cyclo-Geraniumsäure gewonnene ölige Körper erstarrte nach mehrtägigem Stehen krystallinisch. Die Krystalle zeigten den Schmp. 106°, dürften somit mit der eingegebenen Säure als identisch anzusehen sein. Es zeigen demnach die *cyklischen*

1) Berl. Ber. 33, 3703. 1900.

Isomeren ein grundverschiedenes Verhalten gegenüber der Säure mit kettenförmiger Struktur. Letztere — die zweibasische Säure selbst sowohl wie ihr nächst niederes Oxydationsprodukt, die Geraniumsäure — sind eingreifenderen Oxydationsprocessen im Thierkörper gegenüber ziemlich resistent. Es gilt dies selbst für den Organismus des Hundes, von dem die zweibasische Säure nach Citral-Darreichung, wie ich bereits früher angab, überhaupt nicht ausgeschieden wird. Als ich nämlich einem grossen Hunde 6 g pro die von der Säure eingab, konnte ich aus dem später gelassenen Harne doch noch ca. 0,6 g isoliren; die nähere Untersuchung ergab die Identität mit der eingegebenen.

Das abweichende Verhalten der cyklischen Säuren von dem der hier erwähnten entspricht dem von Cyclo-Citral gegenüber dem kettenförmigen Citral. In naher Beziehung hierzu steht die bereits oben betonte verschiedene Giftigkeit der genannten Aldehyde; die geringe Giftigkeit des Cyclo-Citral dürfte die Folge seiner vollständigeren leichteren Oxydirbarkeit sein, abgesehen von den geringen Mengen, welche die Paarung mit Glykuronsäure eingehen.[1]) Nach den Erfahrungen von Schmidt (l. c. S. 3723) oxydirt sich β-Cyclo-Citral, wie der Benzaldehyd, schon an der Luft zu der entsprechenden Säure.

Besonders deutlich kam die Verschiedenheit der besprochenen Körper in toxischer Hinsicht beim Kaltblüter zur Beobachtung. Schon beim Cyclo-Citral — zu den Versuchen diente reines β-Cyclo-Citral von Haarmann und Reimer in Holzminden — konnte bei sonst völlig übereinstimmendem Verhalten eine entschieden geringere Giftigkeit auch hier konstatirt werden. Geraniumsäure hatte in einer Menge von 0,1 als Natriumsalz in den Kehllymphsack injicirt binnen Kurzem den Tod zur Folge. Es trat centrale Lähmung bei gleichzeitiger Schädigung der peripheren motorischen Nerven ein. Die Sensibilität war ebenfalls herabgesetzt bezw. aufgehoben. Die vor der Vergiftung geschützte Extremität reagirte auf chemischen Reiz — $^2/_3$ proc. Salzsäure — ebenso wenig wie die der Giftwirkung unterworfene, womit natürlich eine gleichzeitige Schädigung der sensiblen peripheren Nerven nicht ausgeschlossen werden soll.

Die cyklischen Isomeren, α- und β-Cyclo-Geranium-

1) Vgl. Archiv internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. VIII, S. 499 ff. 1901.

säure wurden ebenfalls in Dosen von 0,1 g als Na-Salze beim Frosche in den Kehllymphsack injicirt.

Injection von α-Cyclo-Geraniumsäure rief ähnliche Wirkung hervor wie Citral und Geraniumsäure, jedoch in wesentlich geringerem Maasse. Injection hingegen von β-Cyclo-Geraniumsäure war ohne jeden Einfluss auf die Lebhaftigkeit der Bewegungen, selbst als ich die Dosis auf 0,3 gesteigert hatte.

Folgende Tabelle giebt einen Ueberblick über die graduellen Unterschiede der Stoffe hinsichtlich ihrer Wirkung.

β-Cyclo-Citral	Geraniumsäure	α-Cyclo-Geraniumsäure	β-Cyclo-Geraniumsäure	Invertirungs-Produkt: $C_{10}H_{14}O_4$ Sp. 96°
12 h. Injection von je 0,1 g in den Kehllymphsack.				
	12 h[30]			
Gänzliches Unvermögen, sich aus der Rückenlage umzudrehen	Schwache Versuche, die Rückenlage zu vermeiden	Mühsam aus Rückenlage sich umdrehend	normal	normal
	12 h[45]			
do.	Rückenlage ertragen, ohne Versuch sich umzudrehen	do.	do.	do.
	1 h			
do.	do.	do.	do.	do.
	1 h[30]			
Herz schlägt noch	Herzstillstand	do.	do.	do.
	3 h			
Herzschlag schwach		annähernd normal	do.	do.
	5 h			
Herzstillstand		normal		

Unter Zugrundelegung der von Tiemann und seinen Schülern für die beiden cyklischen Isomeren der Geraniumsäure ermittelten Constitution ist es lediglich der Unterschied in der Lage der doppelten Bindung (cf. oben), welche den Ausschlag giebt für ihr verschiedenartiges physiologisches Verhalten.

XVI.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Basel.

Stoffwechselversuch im Hochgebirge.

Von

Prof. A. Jaquet und Dr. R. Stähelin.

Durch seine früheren Arbeiten hat der Eine von uns gezeigt,[1] dass die procentische Vermehrung der Blutkörperchen und des Blutfarbstoffes im Hochgebirge mit einer wirklichen Blutneubildung zusammenhängt, und nicht bloss, wie von anderer Seite vermuthet wurde, auf eine ungleichmässige Blutmischung zurückgeführt werden kann. Ein derartiger Neubildungsvorgang muss aber störend auf das Stoffwechselgleichgewicht einwirken, indem der Organismus zum Aufbau der neugebildeten Blutzellen Stoffe braucht, welche er wahrscheinlich von der zugeführten Nahrung entnimmt. Es schien uns deshalb die Untersuchung des Einflusses des Gebirgsklimas auf den Stoffwechsel unsere nächste Aufgabe zu sein.

Vorliegende Versuche wurden im Sommer 1899 vorgenommen. Nachdem der eine von uns (Jaquet) sich während einer Vorperiode ins Stoffwechselgleichgewicht in Basel gesetzt hatte, übersiedelten wir nach dem Chasseral, um nach einer 14tägigen Höhenperiode den Versuch mit einer Nachperiode von 6 Tagen in Basel abzuschliessen. Um ein möglichst vollständiges Bild von dem Einfluss des Höhenklimas auf den Stoffwechsel zu gewinnen, begnügten wir uns nicht mit der Untersuchung des Stickstoffumsatzes, sondern suchten auch die eventuellen Variationen des Gaswechsels nach der Uebersiedelung in's Gebirge festzustellen. Dieser Umstand wirkte bestimmend auf die Wahl unserer Höhenstation. Da wir den Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparat mitführten, mussten wir eine Station suchen, die per Wagen leicht erreichbar und doch nicht so weit von Basel

1) Suter u. Jaquet, Höhenklima und Blutbildung in Miescher's Arbeiten. Leipzig 1897, S. 529. Jaquet, Höhenklima und Blutbildung, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. XLV.

entfernt war, dass durch die lange Reise der Versuch eine unliebsame Unterbrechung erfahren hätte. Ausserdem brauchten wir zur Aufstellung des Respirationsapparates einen passenden Raum, wie ein solcher zu jener Jahreszeit in einem Hôtel der Hochalpen kaum erhältlich gewesen wäre. Der Chasseral, einer der höchsten Gipfel der Jurakette, eignete sich zu unserem Zwecke sehr gut. Seine Höhenlage von ca. 1600 m entspricht ungefähr derjenigen von Davos. Er ist von Basel leicht erreichbar und eine gute Fahrstrasse verbindet den Berggipfel mit der nächsten Eisenbahnstation, so dass der Transport des zerbrechlichen Respirationsapparates ohne Zufall vor sich ging. Ein weiterer Vortheil dieser Station ist ihre Lage in nächster Nähe eines grossen Seebeckens und offen gegen Westen, so dass der Feuchtigkeitsgrad der Luft in dieser Höhe stets ein beträchtlicher ist, während in den Bündner- oder Walliseralpen die grosse Trockenheit der Luft und die daraus resultirende starke Sonnenstrahlung Factoren von unbekannter Wirksamkeit in die Rechnung bringen, welche die Beurtheilung des Einflusses des Höhenwechsels erheblich erschweren.

Der Versuch wurde am 16. August begonnen. Am 22. August Abends erfolgte die Abreise nach dem Chasseral, wo wir am 23. im Laufe des Vormittages anlangten. Nach einem Aufenthalte von 13 Tagen auf dem Berge kehrten wir am 5. September nach Basel zurück, um am 11. September den Versuch, wenigstens in Bezug auf den Stickstoffumsatz, abzubrechen. Die Respirationsversuche mussten, wie weiter unten noch näher erörtert werden wird, noch länger fortgesetzt werden. Während der ganzen Versuchsdauer wurde eine möglichst gleichmässige Lebensweise geführt. Namentlich wurde darauf geachtet, dass die im Laufe eines Tages geleistete Muskelarbeit möglichst gleichmässig blieb; so sahen wir auch auf dem Chasseral von grösseren Excursionen ab, und begnügten uns mit kleinen Spaziergängen auf dem sanft auf- und absteigenden Bergrücken. Auch suchten wir durch eine entsprechend wärmere Kleidung den Temperaturunterschied zwischen Ebene und Bergstation einigermassen auszugleichen.

Der Uebersichtlichkeit wegen werden wir zunächst den Einfluss des Höhenklimas auf den Stickstoffumsatz berücksichtigen, um dann zur Besprechung des Gaswechsels im Gebirge überzugehen.

Einfluss des Höhenklimas auf den Stickstoffumsatz.

Da der Versuch beinahe einen Monat dauern sollte, musste vor

allem auf die Zusammensetzung der Kost geachtet und dafür gesorgt werden, dass dieselbe bis zuletzt mit Appetit und ohne Widerwillen verzehrt werden konnte. Da ferner keine grossen Schwankungen des Stickstoffumsatzes während des Aufenthaltes im Gebirge zu erwarten waren, musste die Zusammensetzung der täglichen Ration eine möglichst gleichmässige sein, damit auch kleine Schwankungen in der täglichen Stickstoffausscheidung ihre Bedeutung nicht verloren. Schwerwiegend bei der Wahl unserer Kost war die Unmöglichkeit einer Verproviantirung während der Gebirgsperiode, da die zur Analyse der Nahrungsmittel erforderlichen Einrichtungen auf dem Berge fehlten, und wir uns bei der uns interessirenden Frage auf Durchschnittswerthe nicht verlassen durften. Wir verzichteten desshalb auf den Genuss von frischem Fleisch und ersetzten dasselbe durch eine Fleischconserve, welche zu diesem Zwecke extra von der Conservenfabrik in Saxon hergestellt wurde. Das frische Fleisch, von den anhaftenden Häuten und Fett möglichst befreit, wurde in unserer Gegenwart in genau gleichgrosse Stücken von 250 gr geschnitten und gebraten. Das gebratene Fleisch wurde dann nach dem Erkalten in Büchsen mit einer bestimmten Menge Gallerte (Bratenjus) verpackt und sterilisirt. Die so hergestellte Conserve hatte, wie aus den weiter unten angeführten Belegen ersehen werden kann, eine sehr gleichmässige Zusammensetzung; sie war schmackhaft und hatte den Vortheil, dass sie in verschiedener Form, kalt oder warm, genossen werden konnte. Das Brod wurde ebenfalls für die ganze Versuchsdauer aus dem gleichen Teige gebacken. Wir wählten als Brod das sog. Steinmetzbrod aus ganzem Korn, um auf diese Weise einigermassen der Obstipation entgegenzuwirken, welche bei einer eintönigen und vegetabilienarmen Kost leicht einzutreten pflegt.

Als Ersatz für Obst und frisches Gemüse liessen wir uns ebenfalls von der Conservenfabrik in Saxon eine Apfelconserve bereiten und in Portionen von je 200 gr in Büchsen abfüllen. Dieses Apfelmus schmeckte gut und erfrischend und hatte eine sehr gleichmässige Zusammensetzung. Die Milch bezogen wir in Flaschen von je 600 cc von der Molkerei Utzenstorf. Sämmtliche Flaschen wurden aus dem gleichen Gemenge der gut umgerührten Milch gefüllt und dann sterilisirt; jede Flasche hatte somit die gleiche Zusammensetzung. Reis, Butter und Käse wurden in genügenden Quantitäten für die Dauer des Versuchs angeschafft und Butter und Käse auf Eis aufbewahrt.

Analyse der Nahrungsmittel.

	Stickstoff	Fett	Kohlenhydrate	Alkohol
1. Fleischconserve. 174.5 gr. Fleisch + 86.8 Bratenjus.	11.873 gr.	11.550 gr.		
2. „ 177.6 „ „ + 77.8 „	10.875 „	18.878 „		
3. „ 174.7 „ „ + 85.8 „	11.670 „	11.07 „		
4. „ 176.75 „ „ + 74.25 „	10.942 „	14.268 „		
Durchschnitt	11.340 gr.	13.941 gr.		
1. Brod. 400 gr.	5.653 gr.		203.56 gr.	
2. „ „ „	5.513 „		205.7 „	
3. „ „ „	5.594 „		204.4 „	
Durchschnitt	5.590 gr.		204.55 gr.	
1. Ei. Rohgew. 53.63, ohne Schale 46.97	1.028 gr.	4.65 gr.		
2. „ „ 55.96, „ 48.9	1.022 „	5.28 „		
3. „ „ 63.77, „ 56.22	1.230 „	5.0 „		
4. „ „ 54.92, „ 48.39	0.999 „	5.52 „		
5. „ „ 57.65, „ 49.08	1.108 „	5.2 „		
Durchschnitt	1.076 gr.	5.13 gr.		
Reis 50 gr. (Durchschnitt aus 3 Analysen)	0.603 gr.		39.57 gr.	
Apfelmus 200 gr. (2 Analysen)	0.154 „		36.68 „	
Milch 600 ccm. (3 Analysen)	2.226 „	23.34 gr.	23.28 „	
Käse (Eidamer) 30 gr. (2 Analysen)	1.323 „	8.52 „		
Butter 30 gr.		26.1 „		
Rothwein 200 ccm				18
Bier 700 ccm	0.602 „		33.52 gr.	33.18

Die tägliche Kost bestand somit aus Fleisch, Brod 400 gr, 2 Eier (die Eier wurden so gewählt, dass das Gewicht ca. 110 gr betrug), Reis 50 gr, Butter 30 gr, Käse 30 gr, Zucker 30 gr, Apfelmus 200 gr, Milch 6 Decil., Wein 2 dl, Bier 7 dl, Theeinfus 2 dl, Kaffeeinfus 2 dl und Wasser 2 dl zur Bereitung der Suppe. Diese tägliche Ration enthielt 23,99 gr Stickstoff, 82,16 gr Fett, 367,60 gr Kohlehydrate und 51,18 gr Alkohol. Ihr Gesammtnährwerth betrug 3121 Calorien, was bei einem Körpergewicht von 81,5 kg 38,3 Cal. pro Kilo beträgt. Diese Ration ist für ein leicht arbeitendes Individuum etwas hoch gegriffen, und an den ersten Tagen kostete es uns auch einige Mühe, dieselbe ganz zu bewältigen. Wir wählten aber diese hohe Zahl im Hinblick auf die bekannte appetitanregende Wirkung der Gebirgsluft, und in der That hatten wir während der Zeit unseres Gebirgsaufenthaltes nie das Gefühl der Uebersättigung.

Zur Bekämpfung der infolge der Eintönigkeit der Kost leicht eintretenden Inappetenz suchten wir durch verschiedene Bereitung der Speisen etwas Abwechslung in die Mahlzeiten zu bringen. So wurde das Fleich kalt oder warm, in Salat, in Form von Fleischomeletten, von Fricatellen u. s. w. genossen; als Suppe hatten wir Fleischbrühe mit Brodschnitten, Bouillon mit Ei, Reissuppe, Brodsuppe, Milchsuppe; Reis wurde entweder in der Suppe oder mit Milch, oder mit Butter und Käse gekocht, oder in Form von Reisomeletten genossen. Auf diese Weise konnte bis zuletzt die tägliche Ration ohne Widerwillen bewältigt werden.

Der tägliche Urin wurde gesammelt, gemessen und während der Versuchsperioden in Basel sofort analysirt. Während der Höhenklimaperiode wurde nach Messung des 24 stündigen Quantums eine Probe unter Zusatz eines abgemessenen kleinen Quantums von Hydrogen. peroxyd zur Analyse aufbewahrt. Die Fäces wurden für jede Versuchsperiode getrennt aufgefangen und analysirt; die Fäces der Höhenperiode durch Formolzusatz bis nach der Rückkehr nach Basel aufbewahrt, wo sie analysirt wurden.

Folgende Tabelle enthält die Resultate unseres Versuchs. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, die Phosphorsäure durch Titrirung mit Uranlösung und das Chlor nach der Methode von Volhard bestimmt.

I. Periode. Basel.

Datum	Harn Menge	Harn Spec. Gew.	N	P_2O_5 %	P_2O_5 Gesammtmenge	Cl %	Cl Gesammtmenge	Koth vom 16.—22. VIII
16. VIII	1165	1030	16.595	0.207	2.315	0.861	10.03	1152 gr. = 317 gr. trocken
17. „	1120	1032	18.346	0.362	4.050	0.863	9.66	= 45.3 gr. pro die
18. „	1022	1032	17.527	0.396	4.077	0.841	8.598	
19. „	1042	1032	18.636	0.418	4.358	0.742	7.731	Koth-N pro die = 3.329 gr.
20. „	1083	1032	19.597	0.388	4.204	0.648	7.015	Koth-Fett pro die = 5.212 gr.
21. „	1350	1026	19.611	0.317	4.273	0.632	8.531	
22. „	1380	1026	19.127	0.306	4.162	0.621	8.449	
Durchschnitt vom 19.—22. VIII			19.243		4.249		7.931	

N-Bilanz:

N absorbirt:	23.990
N im Koth:	3.329
	20.661
N im Harne:	19.243
+	1.418

Uebergangsperiode.

Datum	Harn Menge	Harn Spec. Gew.	N	P_2O_5 %	P_2O_5 Gesammtmenge	Cl %	Cl Gesammtmenge	
23. VIII	1145	1031	21.340	0.329	3.768	0.564	6.463	Aufstieg auf d. Chasseral
24. „	1280	1026	21.056	0.320	4.091	0.483	6.180	
25. „	1775	1019	18.575	0.198	3.516	0.776	8.444	

II. Chasseral: 1600 Meter.

Datum	Harn Menge	Harn Spec. Gew.	N	P_2O_5 %	P_2O_5 Gesammtmenge	Cl %	Cl Gesammtmenge	Koth vom 23. VIII—4. IX
26. VIII	1530	1024	18.261	0.230	3.511	0.671	10.266	
27. „	1540	1025	18.595	0.236	3.631	0.568	8.747	2061 gr. = 609 gr. trocken
28. „	2005	1017	18.140	0.168	3.362	0.458	9.182	= 46.9 gr. pro die
29. „	2020	1017	18.029	0.188	3.981	0.408	8.247	
30. „	1640	1021	16.875	0.215	3.523	0.554	9.082	Koth-N pro die = 3.800 gr.
31. „	1905	1018	17.802	0.177	3.374	0.462	8.792	Koth-Fett pro die = 4.072 gr.

Datum	Harn		N	P_2O_5		Cl	
	Menge	Spec. Gew.		%	Gesammtmenge	%	Gesammtmenge
1. IX	2115	1016	17.987	0.177	3.746	0.408	8.634
2. „	2010	1017	16.814	0.200	4.023	0.415	8.134
3. „	1900	1018	17.224	0.188	3.564	0.497	9.443
4. „	1540	1020	16.251	0.195	3.002	0.582	8.966
	Durchschnitt		17.598		3.572		8.949

N-Bilanz: N aufgenommen: 23.990 gr.
N im Koth: 3.800 „
20.190 „
N im Harne: 17.598 „
+ 2.592 gr.

Uebergangsperiode.

Datum	Harn		N	P_2O_5		Cl		
	Menge	Spec. Gew.		%	Gesammtmenge	%	Gesammtmenge	
5. IX	1095	1031	17.537	0.369	4.039	0.717	7.852	Reise nach Basel

III. Periode. Basel.

Datum	Harn		N	P_2O_5		Cl		Koth vom 5.—11. IX
	Menge	Spec. Gew.		%	Gesammtmenge	%	Gesammtmenge	
6. IX	1155	1031	19.101	0.366	4.207	0.837	9.615	1458 gr. = 433 gr. trocken
7. „	1050	1033	18.651	0.379	3.983	0.760	7.977	= 61.9 gr. pro die
8. „	975	1033	18.871	0.402	3.924	0.682	6.646	
9. „	1010	1032	18.382	0.392	3.959	0.682	6.884	Koth-N. pro die = 5.395 gr.
10. „	1250	1028	18.223	0.331	4.140	0.674	8.128	Koth-Fett pro die = 4.333 gr.
11. „	1735	1019	18.069	0.220	3.818	0.515	8.931	
	Durchschnitt		18.549		4.005		8.030	

N-Bilanz: N aufgenommen: 23.990
N im Koth: 5.395
18.595
N im Harne: 18.549
+ 0.046

Wenn wir die Zahlen dieser Tabellen etwas näher betrachten, so müssen vor Allem die grossen Differenzen in den in der zweiten verticalen Spalte verzeichneten täglichen Harnmengen auffallen. Während der ersten Periode in Basel wurde nur wenig über 1 Liter Urin in 24 Stunden secernirt; das grösste vierundzwanzigstündige Quantum dieser Periode beträgt 1380 cc. Sofort nach der Uebersiedelung ins Gebirge sehen wir die Urinsecretion zunehmen und bald 2 Liter und mehr erreichen. Mit mässigen Schwankungen hält sie sich auf jener Höhe bis zur Rückkehr in die Ebene, wo sie sofort wieder auf das ursprüngliche Niveau sinkt. Bei einer genau gleichbleibenden Kost und ausserdem bei einem gleichgrossen täglichen Flüssigkeitsquantum hätte man erwarten können, dass die Urinsecretion während der ganzen Versuchsdauer innerhalb enger Grenzen schwanken würde. Nach den in den Alpen gemachten Erfahrungen wissen wir auf der anderen Seite, dass infolge der durch die Lufttrockenheit bedingten Zunahme der insensiblen Perspiration die Harnsecretion im Gebirge oft erheblich vermindert ist, so dass man die kleinen Harnmengen im Gebirge und nicht in der Ebene hätte erwarten müssen. Die Erklärung dieser Differenz muss im Temperaturunterschied zwischen Basel und dem Berggipfel gesucht werden. Unten war während der zweiten Hälfte des Monats August die Temperatur drückend heiss, und die Schweissabsonderung war infolge dessen eine sehr abundante. Auf dem Chasseral dagegen war die Luft kühl, zeitweise sogar kalt, so dass man nur bei schönem, windstillem Wetter im Freien sitzen konnte. Eine merkliche Schweissabsonderung konnten wir während der ganzen Dauer unseres Aufenthaltes auf dem Berge nicht wahrnehmen. Nach Basel zurückgekehrt, fanden wir wiederum eine heisse, schwüle Temperatur und erst am letzten Versuchstage brachte Regen einige Abkühlung.

Was nun den Harnstickstoff anbelangt, so constatiren wir in der Vorperiode eine Vermehrung desselben, bis nach dem vierten Tage, wo dann eine gewisse Constanz eintritt. Als Durchschnittswerth der letzten vier Tage dieser Periode erhalten wir eine tägliche Stickstoffausscheidung von 19,243 gr. Die mit dem Aufstieg auf den Chasseral verbundene körperliche Anstrengung hatte eine Vermehrung der täglichen Stickstoffausscheidung von beinahe 2 gr zur Folge. Diese Erhöhung dauert am zweiten Tage unseres Gebirgsaufenthaltes noch fort, um erst am dritten Tage wieder zu verschwinden. Um den Factor der Muskelanstrengung aus der Rechnung zu eliminiren, haben wir auch die drei ersten Tage des Gebirgsaufenthaltes als Uebergangsperiode besonders rubricirt und

bei der Berechnung des Durchschnittswerthes nicht herangezogen. Vom dritten Tage der Gebirgsperiode an tritt ein langsames, aber deutliches Sinken der täglichen Stickstoffausscheidung ein, und die niedrigste Zahl wird am letzten Tage dieser Periode mit 16,251 gr notirt. Als Durchschnittswerth erhalten wir für die ganze Periode eine tägliche Stickstoffausscheidung von 17,598 gr. Den Tag der Rückreise haben wir wiederum als zweite Uebergangsperiode ausgeschaltet; da aber die dabei geleistete Arbeit erheblich hinter derjenigen des Bergaufstieges zurückblieb, begannen wir gleich am anderen Tage mit der Nachperiode. Dieser dritte Versuchsabschnitt zeichnet sich aus durch einen Wiederanstieg der Stickstoffausscheidung; dieselbe ist bedeutend stärker als auf dem Berge, erreicht jedoch die Höhe der Vorperiode nicht ganz. Als Durchschnittswerth der täglichen Stickstoffausscheidung giebt nun diese letzte Periode 18,549 gr.

Aehnliche Verhältnisse giebt uns die Ausscheidung der Phosphorsäure. Als Durchschnittswerth der täglichen Harn-Phosphorsäure vom 19.—22. August haben wir 4,249 gr notirt. Während der Gebirgsperiode sank die Phosphorsäureausscheidung auf durchschnittlich 3,572 gr pro Tag, um in der Nachperiode wieder auf 4,005 gr zu steigen. In der Chlorausscheidung dagegen lässt sich eine analoge Gesetzmässigkeit nicht entdecken. Während der ganzen Zeit des Versuchs weist die Chlorausscheidung ziemlich grosse Unregelmässigkeiten auf. Im Grossen und Ganzen ist sie auf dem Berge stärker als in der Ebene. Der Hauptfactor, welcher auf die Chlorausscheidung bestimmend zu wirken scheint, ist die Menge des secernirten Harns. Die geringste Chlorausscheidung fällt mit den geringsten Harnmengen zusammen, während an den Tagen, wo viel Urin secernirt wurde, die ausgeschiedene Chlormenge ebenfalls zunimmt.

Wir haben somit gesehen, dass die in der Vorperiode zur Constanz gelangte Stickstoffausscheidung während der Gebirgsperiode eine progressive Abnahme aufweist, um sofort nach der Rückkehr ins Tiefland wieder in die Höhe zu gehen.

Ein richtiges Bild der thatsächlichen Verhältnisse werden wir aber erst durch die Bilanz der verschiedenen Perioden gewinnen. Für die erste Periode in Basel wurden täglich mit der Nahrung 23,990 gr Stickstoff aufgenommen. Der durchschnittliche Stickstoffgehalt des Kothes betrug 3,329 gr, so dass 20,661 gr als zur Resorption gelangt betrachtet werden können. Da mit dem Harn aber bloss 19,243 gr ausgeschieden worden sind, erhält man für die

erste Periode anscheinend eine positive Sticksoffbilanz von 1,418 gr Stickstoff. Somit wäre in der ersten Periode durchschnittlich 1,4 gr Stickstoff mehr resorbirt worden, als im Urin und Koth wieder gefunden wurde. Daraus dürfen wir aber nicht ohne Weiteres schliessen, dass der Organismus während dieser Periode Stickstoff angesetzt habe. Wir haben bereits hervorgehoben, dass während jener Zeit die Aussentemperatur eine sehr hohe und die Schweisssecretion eine reichliche war. Nun ist es ja bekannt, dass der Organismus auf dem Wege der Schweisssecretion beträchtliche Stickstoffmengen ausscheiden kann, und Cramer[1]) hat nach einem vierundeinhalbstündigen Marsch an einem warmen Sommertage bis 12 % der gesammten Stickstoffausscheidung im Schweisse wieder gefunden. Wir werden auch in unserem Falle nicht fehl gehen, wenn wir den im Urin fehlenden Stickstoff, zum grossen Theil wenigstens als Schweiss-Stickstoff betrachten.

Während der ganzen Zeit unseres Aufenthaltes auf dem Chasseral war die Schweisssecretion auf ein Minimum reducirt, da, wie bereits erwähnt, die Temperatur auf dem Berge kühl, ja sogar zeitweise kalt war. So hätte man erwarten müssen, dass die Menge des Harnstickstoffes infolgedessen steigen würde. Thatsächlich constatiren wir aber eine durchschnittliche Abnahme des täglichen Harnstickstoffes von mehr als 1½ Gramm, und die nähere Stickstoffbilanz ergiebt folgende Werthe: Mit der Nahrung aufgenommen wurden 23,990 gr Stickstoff; mit dem Koth wurden täglich 3,800 gr ausgeschieden. Somit gelangten zur Resorption 20,190 gr. Davon erschienen wieder im Urin bloss 17,598 gr, so dass wir während dieser zweiten Periode eine positive Bilanz von 2,592 gr haben. Der Organismus hat also während dieser Zeit erhebliche Mengen von Stickstoff aufgespeichert.

Nach Basel zurückgekehrt, ändert sich das Bild sofort wieder. Es wird mehr Stickstoff mit dem Harne ausgeschieden und gleichzeitig nimmt der Stickstoffgehalt des Kothes zu. Was diesen letzteren Punkt anbelangt, so erscheint in allen Perioden der Kothstickstoff etwas stark. Dies rührt zweifellos vom genossenen Steinmetzbrod her, das weniger gut ausgenützt wird als die feineren Brodsorten. Die in der dritten Periode beobachtete Zunahme des Kothstickstoffes könnte man geneigt sein, auf eine schlechtere Resorption der Nahrung zurückzuführen; sie könnte aber auch, wenigstens zum

1) Cramer, Ueber die Beziehung der Kleidung zur Hautthätigkeit. Arch. f. Hygiene X, 1890 p. 231.

Theil, von einer Steigerung der Stickstoffausscheidung durch die Verdauungssäfte herrühren. Diese Annahme ist um so berechtigter, als wir, wie aus der näheren Betrachtung der Stickstoffbilanz hervorgeht, während dieser Periode mit einer negativen Bilanz, d. h. mit einem Stickstoffverlust zu rechnen haben. Wenn wir von den aufgenommenen 28,990 gr Stickstoff den Kothstickstoff mit 5,395 gr und den Harnstickstoff mit 18,549 gr abziehen, so bleibt uns ein Rest von bloss 0,046 gr, oder mit anderen Worten, wir befinden uns im Zustande des Stickstoffgleichgewichtes. Den Schweissstickstoff haben wir indes bei dieser Berechnung unberücksichtigt gelassen, derselbe dürfte aber während dieser Periode eine kaum geringere Rolle gespielt haben als zu Beginn des Versuchs. Ziehen wir diesen, allerdings nicht durch eine bestimmte Zahl ausdrückbaren Werth in Rechnung, so ergiebt sich, dass während der Nachperiode die Stickstoffbilanz negativ wurde, d. h. der Körper mehr Stickstoff ausschied als er resorbirt hatte. Mit anderen Worten, wir haben trotz der hohen Stickstoffzufuhr mit einem Zerfall von Körpereiweiss zu thun.

Zwischen den durch den Höhenwechsel bedingten Modificationen der Blutbeschaffenheit und den Ausscheidungsverhältnissen des Harnstickstoffes ist der Zusammenhang in die Augen springend. Im Gebirge steigt die Zahl der rothen Blutkörperchen, sowie der Hämoglobingehalt des Blutes — parallel damit sinkt die Stickstoffausscheidung im Urin; sofort nach der Rückkehr ins Tiefland beobachtet man eine Abnahme der Blutkörperchen und des Hämoglobins — gleichzeitig steigt auch der Stickstoffgehalt des Harnes.

Wir haben nun versucht zu berechnen, wie viel Stickstoff für die constatirte Vermehrung der Blutmenge während eines Aufenthaltes im Gebirge nothwendig ist. Nehmen wir die durchschnittliche Blutmenge gleich $^1/_{14}$ des Körpergewichtes an, oder bei einem Körpergewicht von 81 kg=5,8 Liter, so enthält diese Blutmenge, bei einem durchschnittlichen Gehalte von 13 %, 754 gr Hämoglobin. Das Hämoglobin enthält etwa 16 % Stickstoff, so dass die Gesammthämoglobinmenge des Blutes etwa 120 gr Stickstoff entspricht. Während eines 4wöchentlichen Aufenthaltes im Gebirge kann die Menge des Hämoglobins um 15—20 % zunehmen, entsprechend 24 gr Stickstoff. Die Zunahme würde eine tägliche Stickstoffretention von 0,857 gr erfordern. Wenn wir nun bloss die Stickstoffzahlen des Urins berücksichtigen, so sehen wir, dass in unserem Versuche die Stickstoffretention mindestens 1,5 gr betragen hat, also bedeutend mehr, als zur Neubildung von Blutfarbstoff erforderlich gewesen

wäre. Diese Feststellung legt die Vermuthung nahe, dass im Gebirge nicht bloss die Blutbildung reger wird, sondern dass daneben noch eine mehr oder weniger intensive Neubildung anderer Gewebselemente stattfindet.

Abgesehen vom speciellen Vorgang der Blutbildung, haben aber unsere Resultate ein Interesse von allgemeinerer Tragweite. Es ist ja bekannt, dass, wenn man ein Thier mit einer sehr eiweissreichen Nahrung füttert, dasselbe das Nahrungseiweiss zerstört und den Ueberschuss an nicht verbrauchten Calorien in Form von Fett ansetzt. Eiweissansatz kennen wir nur während der Wachsthumsperiode und in der Reconvalescenz nach schweren, mit Einschmelzung der Körpergewebe verbundenen Krankheiten. Unsere Versuche haben uns einen weiteren Factor kennen gelernt, der zu einer physiologischen Fleischmast führen kann.

Vorliegenden Versuch möchten wir nicht anders als einen ersten orientirenden Versuch auf einem neuen Gebiete aufgefasst wissen. Unseres Wissens hat sich bisher nur Veraguth[1]) mit der Frage des Einflusses des Gebirgsklimas auf den Stickstoffumsatz beschäftigt. Leider hat er keine constante, genau analysirte Nahrung zu sich genommen, sondern er begnügte sich damit, gewisse Nahrungsmittel in bestimmten Mengen zu geniessen, wobei er zur Bewahrung der nöthigen Abwechslung einen viertägigen Speisezettel aufgestellt hatte, so dass alle vier Tage die gleichen Mahlzeiten wiederkehrten. Ausserdem wurde der Harnstoff nach der Liebig'schen Methode und die Harnsäure nach der Methode von Heintz bestimmt. Nichtsdestoweniger erhielt Veraguth ähnliche Resultate wie diejenigen unseres Versuches. Kurz nach der Ankunft in St. Moritz trat eine ziemlich bedeutende Verminderung der Harnstoffausscheidung auf, welche mit mässigen Schwankungen während der ganzen Versuchsdauer von 14 Tagen anhielt. Die Versuche wurden zweimal mit dem gleichen Resultate wiederholt. Das erste Jahr 1884 hatte Veraguth in Zürich eine durchschnittliche Harnstoffausscheidung von 37,2 gr, in St. Moritz sank dieselbe bei der gleichen Ernährung auf 35,7 gr. Im Jahre 1886 sank die Harnstoffausscheidung von 39,5 gr in Zürich während des Aufenthaltes in St. Moritz auf 36,5 gr, um nach der Rückkehr nach Zürich wieder auf 38,7 gr zu steigen.

Diese Resultate lassen die Frage der Wirkung des Gebirgs-

1) Veraguth, Le climat de la Haute-Engadine et son action physiologique. Thèse de Paris, 1887 p. 103.

klimas in einem neuen Lichte erscheinen, das uns zur Hoffnung berechtigt, auf diesem Wege mit der Zeit zu einer befriedigenden Erklärung der Heilwirkung des Gebirgsaufenthaltes zu gelangen. So interessant die festgestellte Zunahme des Blutfarbstoffes im Gebirge an sich war, so war doch damit in dieser Hinsicht wenig anzufangen. Sollten aber fortgesetzte Forschungen den Beweis einer regeren allgemeinen Gewebsneubildung im Gebirge bringen, so wäre damit der erste Schritt gethan zur Erklärung des wohlthätigen Einflusses eines Sommeraufenthaltes auf einer unserer Bergstationen auf den ermatteten und abgearbeiteten Organismus.

Einfluss des Höhenklimas auf den Gaswechsel.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Paul Bert[1]) haben sich zahlreiche Forscher mit Versuchen über den Einfluss der Luftdruckverminderung auf die Athemthätigkeit und speciell auf den Gaswechsel beschäftigt. Eine Besprechung der dabei gewonnenen Resultate liegt ausserhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit. Wir können uns um so mehr mit einer kurzen Wiedergabe der Gesammtergebnisse dieser Versuche begnügen, als die hier in Frage kommenden Untersuchungen von Loewy[2]) bereits zusammengestellt und kritisch beleuchtet wurden. Auch hat der eine von uns (Stähelin) in seiner Dissertation eine übersichtliche Darstellung der experimentellen Arbeiten gegeben, welche auf die Physiologie der Athmung unter vermindertem Druck Bezug haben.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten können wir in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Bei einem Sinken des Luftdruckes bis auf $^3/_4$ oder $^2/_3$ einer Atmosphäre und bei einer Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes der Einathmungsluft bis auf etwa 15% konnte experimentell noch nie eine Aenderung der Respiration mit Sicherheit constatirt werden.

2. Bei einem Druck von $^2/_3$ oder $^3/_4$ Atmosphäre und übereinstimmend damit bei einem Sauerstoffgehalt der Inspirationsluft von etwa 15% an wurde von manchen Autoren eine Steigerung der Athemmechanik beobachtet, ohne dass vorerst der Gaswechsel eine Aenderung erfuhr. In einer Anzahl von Versuchen waren zwar Kohlensäureabgabe und Sauerstoffaufnahme gesteigert, aber nur in dem Maasse, dass sich diese Steigerung durch die Vermehrung der Athmungsthätigkeit erklären liess.

1) Paul Bert, La pression barométrique. Paris 1878.

2) A. Loewy, Unters. über die Respiration und Circulation etc. Berlin 1895.

3. Bei einem Sinken des Luftdruckes auf 35—45 cm Quecksilberdruck und in Uebereinstimmung damit bei einem Sinken des Sauerstoffgehaltes in der Inspirationsluft auf 9—12 % tritt eine Aenderung des Gaswechsels ein, und zwar in der Weise, dass der Sauerstoffverbrauch abnimmt, die Kohlensäurebildung dagegen gleich bleibt oder zunimmt. 35—45 cm Quecksilberdruck entspricht nun einer Höhe von 4000—5000 Metern; also wäre erst von hier ab eine Aenderung des Gaswechsels zu erwarten.

Wie verhalten sich nun dem gegenüber die im Hochgebirge angestellten Beobachtungen?

In erster Linie wäre hier die Arbeit vnn Mermod[1]) zu erwähnen. Derselbe bestimmte an sich selbst zuerst in Strassburg (142 m), dann in Ste Croix (1100 m) die Respirationsfrequenz, das Athemvolum und die Kohlensäureausscheidung. Die Frequenz der Athemzüge wurde zu jeder Tagesstunde je 5 Minuten gezählt. In Ste Croix betrug der Tagesdurchschnitt 12,7 pro Minute, in Strassburg 12,96; es bestand somit keine Differenz. Das Athemvolum und die Kohlensäureausscheidung bestimmte Mermod täglich nüchtern und bei völliger Muskelruhe. Die Versuche wurden in der Weise vorgenommen, dass er bei geschlossener Nase durch ein Mundstück atmete, das ihm atmosphärische Luft zuführte, während die ausgeathmete Luft in einem Spirometer gesammelt wurde. Aus diesem trieb dann Mermod einen Theil der Luft in eine Flasche von bekanntem Inhalt und bestimmte den Kohlensäuregehalt derselben mit Hülfe der Pettenkofer'schen Methode. Auf diese Weise fand er, dass das in 7 Minuten ausgeathmete Luftquantum von 40,96 Liter in Strassburg auf 43,89 Liter in Ste Croix stieg. Reducirte man aber das Luftvolum auf 0° und 760 mm Quecksilber, so ergab sich eine Abnahme der ausgeathmeten Luftmenge von 38,96 l auf 36,92 l. Trotzdem schienen die Verbrennungsprocesse erhöht zu sein, denn die Kohlensäureausscheidung war von 0,375 gr (191 ccm) auf 0,402 gr (205 ccm) in der Minute gestiegen[2])
Zur Ausschaltung störender Einflüsse suchte Mermod an beiden Orten eine möglichst gleichmässige Lebensweise zu führen. Die

---

1) Mermod, Nouvelles recherches physiologiques sur l'influence de la dépression atmosphérique sur l'habitant des montagnes. J.-D. Strassburg 1877.

2) Mermod giebt den CO_2gehalt der Exspirationsluft auf 5,507 Procent in Strassburg und auf 6,098 Procent in Ste Croix an. Es scheint aber ein Rechnungsfehler vorzuliegen, denn wenn man aus den Gewichtszahlen für CO_2 die Volumprocente berechnet, so erhält man für Strassburg 3,47 Procent und für Ste Croix 3,88 Procent, also normale Werthe.

Versuche wurden stets morgens nüchtern nach 12stündiger Abstinenz vorgenommen, und da die mittlere Temperatur während der Versuchszeit an beiden Orten ungefähr die gleiche war, konnte eine Wirkung der Kälte ausgeschlossen werden.

Die Resultate von Mermod fanden jedoch nicht allgemeine Anerkennung. Paul Bert[1]) warf denselben eine ungenügende Berücksichtigung der Ernährung und der Lebensweise vor. Loewy[2]) dagegen konnte die Gültigkeit der Schlussfolgerungen von Mermod nicht anerkennen, indem nach seinem Dafürhalten eine Differenz der Kohlensäureausscheidung von 7,2 Proc. selbst bei Versuchsreihen von 35 Einzelbestimmungen in die normalen Grenzen falle.

Aehnliche Resultate ergaben Versuche von Marcet[3]) in den Alpen. Seine Beobachtungen machte Marcet auf dem Breithorn (4171 m), dem Matterjoch (3222 m), dem Riffelhaus (2569 m), und dem grossen St. Bernhard (2472 m), sowie am Ufer des Genfersees. Er fand in der Höhe eine bedeutende Zunahme der Athemgrösse und der Kohlensäureausscheidung. Diese Steigerung wagte aber Marcet nicht auf die Luftdruckverminderung zu beziehen, sondern glaubte sie durch die in den Höhenstationen herrschenden niedrigen Temperaturen verursacht, da er am gleichen Orte einen Einfluss der Temperatur auf die Kohlensäureproduction hatte wahrnehmen können. Um den Kältefactor auszuschliessen, unternahm Marcet[4]) im folgenden Jahre ähnliche Beobachtungen am Pic von Teneriffa, wobei er auf verschiedener Höhe keinen deutlichen Unterschied der Kohlensäureausscheidung gegenüber der Seeküste fand.

Allein die Resultate dieser beiden Versuchsreihen können nicht als beweisend angesehen werden, da die angewandte Methode bedeutende Fehlerquellen in sich schliesst. Marcet fing nämlich die Exspirationsluft in einem Kautschuksack auf und bestimmte in einem Theil desselben die Kohlensäure nach der Pettenkofer-schen Methode. Abgesehen davon, dass es schwer fallen dürfte, den Sack bei jedem Versuch bis zu einer bestimmten, jedesmal gleich-

1) Paul Bert, a. a. O. S. 1157.

2) Loewy, a. a. O. S. 23.

3) Marcet, Summary of an experimental Inquiry into the function of respiration at various altitudes. Proc. of Royal Soc. of London. XXVII, 1878, p. 293.

4) Marcet, A summary of an Inquiry into the function of respiration at various altitudes on the Island and Peak of Teneriffa. Proc. of the Royal Soc. of London. XXVIII, 1879 p. 498.

bleibenden Grenze zu füllen, hat Marcet übersehen, dass der Kautschuk sich der Kohlensäure gegenüber durchaus nicht indifferent verhält. Er glaubt wohl durch besondere Versuche bewiesen zu haben, dass keine in Betracht kommenden Mengen von Kohlensäure im Verlaufe des Versuches herausdiffundiren konnten, hat aber nicht berücksichtigt, dass durch Absorption von Seiten der grossen Innenfläche des 40 Liter haltenden Kautschuksackes unberechenbare Kohlensäuremengen verloren gehen konnten. Kayser[1]) hat nämlich gefunden, dass 1 ccm Kautschuk bei 0° und 760 mm Druck 1,3507 ccm Kohlensäure absorbirt, bei 16° 1,0850 ccm, also mehr als das Wasser. Somit konnte der Kautschuksack Marcet's solche Mengen Kohlensäure absorbiren, die mehrere Procente des gesammten Kohlensäuregehaltes der eingeschlossenen Luft ausmachten, namentlich bei den Alpenversuchen, bei welchen die Luft fast eine Stunde im Sack bis zur Analyse verweilte. Nimmt man dazu noch den Fehler beim Messen der Exspirationsluft, den Marcet selbst auf etwa $1\frac{1}{2}$ % veranschlagt, und berücksichtigt man die ungünstigen äusseren Verhältnisse, unter welchen namentlich die Versuche auf dem Pic von Teneriffa unternommen wurden (schlechte Unterkunft in Zelten, primitive Ernährungsverhältnisse, starke Temperaturunterschiede zwischen Tag und Nacht), so kommt man zum Schlusse, dass ein Einfluss des Höhenklimas leicht durch andere Factoren verdeckt worden sein kann.

Unter bedeutend genaueren Bedingungen sind die Versuche von Veraguth angestellt worden, der zu ähnlichen Resultaten gelangte, wie Mermod. Veraguth führte seine Versuche zuerst in Zürich (470 m), dann in St. Moritz (1769 m) und in Parpan (1505 m) aus, und schliesslich wieder in Zürich. In den zwei ersten Versuchsperioden, die je 12 Tage dauerten, suchte er sich unter gleiche Ernährungs- und Arbeitsbedingungen zu stellen, wie wir bereits bei Anlass der Besprechung der Versuche desselben Autors über den Stickstoffumsatz im Hochgebirge erwähnt haben. In der späteren Versuchszeit war es ihm nicht mehr möglich, dieses genaue Régime einzuhalten; er folgte daher seinem Appetite und beobachtete auch keine Regelung der körperlichen Arbeit mehr. Die Mahlzeiten wurden immer zur gleichen Zeit eingenommen, die Athemzüge Morgens und Abends zur gleichen Zeit gezählt, die Respirations-

1) Kayser, Wiedemann's Annalen der Physik und Chemie. XLIII, 1891 p. 548.

2) Veraguth, Le climat de la Haute-Engadine et son action physiologique. Thèse, Paris 1887.

versuche immer um 11 Uhr Morgens angestellt. Dieselben wurden so ausgeführt, dass Veraguth in bequem sitzender Stellung durch die Nase einathmete und durch den Mund in eine trockene Gasuhr ausathmete. Ein Theil der Exspirationsluft wurde dann in einen Bellangé'schen Carbonimeter übergeführt, dessen Princip in der Absorption der Kohlensäure durch Kalilauge mit darauffolgender Messung der Volumsabnahme besteht.

Folgende Tabelle enthält die summarischen Ergebnisse dieser Versuche:

		Respirations-frequenz		exsp. Luft-menge in 5 Min.		Kohlensäure	
		Morgens	Abends	un-reduc.	re-ducirt	in 5 Min. in gr.	in 1 Min. in ccm auf 0° und 760 mm
Zürich.	3. VI—14. VI strenges Regime, tgl. 1 Bestimmung	9.9	12	26.3	22.9	2.604	265
St. Moritz.	17. VI—30. VI strenges Regime, tgl. 1 Best.	12	14	34.4	26.7	4.278	435
St. Moritz.	1. VII—12. IX keine best. Diät, wöchentl. 1 Best.	10	12	28.8	22.0	3.520	358
Parpan.	Bis 5. XI auf der Jagd, 5 Best.	10	13.5	27.7	22.7	nicht bestimmt	
Zürich.	7. XI—15. XI keine best. Diät, tgl. 1 Best.	10.1	11.6	26.6	23.2	3.117	314

Am meisten Beachtung verdienen natürlich die Ergebnisse der 2 ersten Perioden. Hier finden wir nach der Ankunft im Hochgebirge ein geringes Ansteigen der Respirationsfrequenz, eine Zunahme der ausgeathmeten Luftmenge und ein starkes Ansteigen der Kohlensäureausscheidung. Diese Resultate sind um so bemerkenswerther, als sich die Mittelwerthe aus Einzelzahlen zusammensetzen, die gut übereinstimmen. Das Maximum der ausgeathmeten Luftmenge der ersten Periode (28,7 l) reicht nicht an das Minimum der zweiten Periode (33,2 l) heran, das Maximum der Kohlensäureabgabe der ersten Periode (3,635 gr) überschreitet das Minimum der zweiten Periode (3,55 gr) kaum. Die Zunahme der Kohlensäureausscheidung ist so gross, dass von einer Zurückführung derselben auf gesteigerte Athmungsthätigkeit keine Rede sein kann, Die Resultate der folgenden Perioden sind nicht eindeutig. Namentlich ist es nicht sicher, ob die Abnahme der Kohlensäureproduction während des späteren Aufenthaltes in St. Moritz auf die Akklimatisation oder auf eine Aenderung der Lebensweise bezogen werden muss. Für letzteres spricht die Thatsache, dass die Abnahme nicht allmählich ein-

tritt, sondern plötzlich mit dem Aufhören des strengen Régimes. Immerhin ist die Kohlensäureausscheidung auch in dieser Zeit viel höher als in der Vorperiode. Die nur geringfügige Verminderung in der Nachperiode kann man ebenfalls nicht mit Sicherheit für eine Nachwirkung des Höhenklimas halten.

In einem gewissen Gegensatz zu diesen Resultaten von Mermod und Veraguth stehen die Ergebnisse der neueren Versuche von Schumburg und Zuntz,[1]) sowie von A. Loewy, J. Loewy und L. Zuntz.[2])

Die ersteren begaben sich am 18. August 1895 nach Zermatt (1622 m), stellten dort vom 19.—21. Versuche an, stiegen am 23. bis zum Monte Rosa-Gletscher (3800 m) und machten vom 25.—29. weitere Bestimmungen in der Bétempshütte (2800 m). Die ausgeathmete Luft wurde in einen trockenen Gasmesser geleitet und eine Durchschnittsprobe zur Bestimmung ihres Kohlensäure- und Sauerstoffgehaltes aufgefangen. Zum Vergleich waren vorher eine Reihe von Bestimmungen in der Ebene (Berlin 42 m) gemacht worden. Folgende Tabelle enthält die bei diesen Versuchen beobachteten Mittelwerthe für Athemgrösse, Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung in diesen verschiedenen Höhenlagen; die Beobachtungen auf dem Monte Rosa-Gletscher haben wir ausser Acht gelassen, da dieselben infolge der ungünstigen Versuchsbedingungen nicht eindeutig sind.

	Zuntz			Schumburg		
	unreduc. Athemgrösse in ccm	O_2 ccm	CO_2 ccm	unreduc. Athemgrösse in ccm	O_2 ccm	CO_2 ccm
Berlin 42 m	4988	242.0	186.4	5653	275.3	228.6
Zermatt 1632 m	5452	219.2	187.2	6364	278.1	236.6
Bétempshütte 2800 m	6632	246.0	197.9	7060	289.9	243.0

In beiden Fällen hat der Uebergang in die Höhenstation ein starkes Ansteigen der Lungenventilation zur Folge. Ausserdem ist bei Schumburg eine geringe Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs

1) Schumburg und Zuntz, Zur Kenntniss der Einwirkung des Hochgebirges auf den menschl. Organismus. Arch. f. ges. Physiol. Bd. LXIII, 1896, S. 461.

2) A. Loewy, J. Loewy u. L. Zuntz, Ueber den Einfluss der verdünnten Luft und des Höhenklimas auf den Menschen. Arch. f. die ges. Physiolog. Bd. LXVI 1897, S. 477.

und der Kohlensäureproduction wahrzunehmen, diese Vermehrung ist aber so gering, dass sie sich ungezwungen durch die gesteigerte Athemthätigkeit erklären lässt.

Demgegenüber führten die Versuche von A. Loewy, J. Loewy und L. Zuntz zu theilweise anderen Resultaten. Zur Entscheidung der Frage, ob die Luftverdünnung der wirksame Factor des Höhenklimas sei, stellten die Autoren zunächst eine Reihe von Versuchen im pneumatischen Kabinett des jüdischen Krankenhauses in Berlin an und verglichen die dabei gewonnenen Resultate mit denjenigen von Athmungsversuchen, welche auf der Süd-Seite des Monte Rosa, auf dem Col d'Olen (2840 m) und in der Gnifettihütte (3620 m) gemacht wurden. Es ergaben sich dabei bedeutende Unterschiede zwischen der Wirkung des verminderten Luftdruckes und derjenigen des Höhenklimas. In der pneumatischen Kammer wurde an L. Zuntz nur eine ganz unbedeutende Steigerung der Athemgrösse bei einem Drucke von 478 mm beobachtet. Im Hochgebirge dagegen stieg die Lungenventilation bei allen drei Beobachtern ganz erheblich; bei A. Loewy und L. Zuntz schon auf dem Col d'Olen bei einem Drucke von 530 mm um 44 resp. 11 %; in der Gnifettihütte zeigten alle drei starke Vermehrung der Athemgrösse von 36—50 Proc. Auch der Sauerstoffverbrauch war, wenigstens bei zwei Theilnehmern, so stark erhöht, dass die Vermehrung durch die verstärkte Athmungsthätigkeit nicht erklärt werden konnte. Diese Vermehrung des Sauerstoffconsums trat bei L. Zuntz schon auf dem Col d'Olen auf und betrug dort 21,5 Proc. In der Gnifettihütte war sie auch bei J. Loewy zu constatiren (20,2 Proc.); bei A. Loewy dagegen trat auch in dieser Höhe keine Abweichung gegenüber der Norm ein. Aehnlich wie der Sauerstoffverbrauch stieg auch die Kohlensäureausscheidung. Eine Aenderung des respiratorischen Quotienten konnte nicht constatirt werden. Doch wechselt derselbe überhaupt bedeutend und zudem sind in jeder Höhenlage bei jeder Person nur 2 Ruheversuche angestellt worden, so dass man die respiratorischen Quotienten nicht vergleichen kann. Auf der Gnifettihütte betrug derselbe bei A. Loewy in einem Versuch 0,765, in einem anderen 0,882, bei J. Loewy 0,814 resp. 0,717.

Der allgemeinen Annahme, die Athmung sei in der Höhe ausgiebiger als in der Tiefe, tritt Mosso[1]) entgegen, gestützt auf Beobachtungen, die er an verschiedenen Punkten bis hinauf zu 4650 m

1) Mosso, Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig 1899, S. 42.

vorgenommen hat. Nach diesem Autor ist im Gegentheil das charakteristische eine Verminderung der Athmung, welche auf verschiedene Art und Weise zu Stande kommt: 1. durch Verminderung der Frequenz, 2. durch Verflachung der einzelnen Athemzüge, 3. durch Auftreten grösserer Pausen zwischen den Athemzügen, sowie durch das bisweilen zu beobachtende Cheyne-Stokes'sche Athmungsphänomen. Versuche über die Kohlensäureausscheidung hat Mosso an 4 Soldaten vorgenommen, zu Gressoney la Trinita (1627 m) auf der Alp Indra (2515 m), in den Hütten Linty (3047 m), Gnifetti (3620 m) und Königin Margheritta (4650 m) und auf der Rückkehr wieder zu Gressoney. Er kam dabei zum Resultate, dass die Kohlensäureausscheidung in der Ruhe durch die Höhenlage nicht beeinflusst wird. Allein Ernährung und Arbeitsleistung waren nicht geregelt; die Versuche wurden zu verschiedenen Tageszeiten angestellt und man findet bei den ungefähr zur gleichen Zeit ausgeführten Bestimmungen so bedeutende Unterschiede, dass eine eindeutige Schlussfolgerung aus denselben kaum möglich erscheint. So athmeten z. B. zu Gressoney:

Soldat Sarteur	23. VII 1 Uhr 30	0,284	g	CO_2	pro	Kg.	Körpergew.	u.	pro	Stunde
„ „	24. VII 3 Uhr	0,400	„	„	„	„	„	„	„	„
Soldat Solferino	23. VII 3 Uhr	0,375	„	„	„	„	„	„	„	„
„ „	24. VII 3 Uhr 55	0,574	„	„	„	„	„	„	„	„

In einer kürzlich erschienenen Arbeit bringt Bürgi[1]) die Resultate zweier Versuchsreihen über den Gaswechsel im Hochgebirge. Die ersten Versuche wurden im September 1898 ausgeführt und zwar so, dass der Autor seinen Gaswechsel zunächst in Brienz (570 m) untersuchte und unmittelbar darauf mit der Bahn auf das Brienzer Rothhorn (2252 m) fuhr, wo er dann eine zweite Bestimmung bei einer Höhendifferenz von 1682 m vornahm. Im Jahre 1899 unternahm Bürgi eine zweite Reihe von Versuchen auf dem Gornergrat. Nachdem er in Bern eine Reihe von Athmungsversuchen angestellt hatte, hielt er sich mehrere Tage auf dem Gornergrat auf und wiederholte dort die Versuche. Uns interessiren zunächst nur die Ruheversuche, deren Resultate in nachstehender Tabelle enthalten sind.

1) Bürgi, Der respiratorische Gaswechsel bei Ruhe und Arbeit auf den Bergen. J.-D. Bern 1900. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1900.

	CO_2 Ausscheidung in gr.		Dauer des Vers. in Min.	Mehr-ausscheidung in gr.
1898	Brienz	Rothhorn		
1. IX	7.31	7.93	8	0.62
2. „	9.45	9.86	10	0.41
3. „	9.68	9.80	10	0.12
5. „	8.07	8.13	10	0.06
1899	Bern	Gornergrat		
19. VIII	9.18		10	0.02
23. „		8.99	10	
23. „		9.41	10	
26. „		9.21	10	0.145
26. „		9.27	10	
28. „	9.07		10	
28. „	9.21		10	

Betrachtet man diese Zahlenreihen, so fallen die nicht unerheblichen Unterschiede zwischen den Resultaten verschiedener Versuche auf. Im ersten Versuche beobachtet Bürgi eine Mehrausscheidung von 0,62 g CO_2 in 8 Minuten, was einer Vermehrung von 8,75 Proc. gleichkommt. Im zweiten Versuche ist wiederum eine ähnliche Mehrausscheidung zu constatiren, während im dritten und namentlich im vierten Versuche die Differenz um 0,12 resp. 0,06 g beträgt, entsprechend einer Vermehrung von 1,24 resp. 0,74 Procent. Eine Ursache dieser Unterschiede ist aus der Beschreibung der Versuche nicht ohne Weiteres ersichtlich. Jedoch vermisst man in den Protokollen von Bürgi Angaben über eventuelle Nahrungsaufnahme. Da bekanntlich nach den Mahlzeiten die CO_2-Ausscheidung für einige Stunden beträchtlich steigt, muss man sich fragen, ob im ersten Versuch, der zwischen 10 und 1 Uhr ausgeführt wurde, vielleicht eine Mahlzeit eingenommen worden ist, während beim letzten zwischen 9 und 12 Uhr ausgeführten Versuche die Nahrungsaufnahme unterblieben ist. Es wäre sonst nicht gut erklärlich, wie Versuche, die sonst unter gleichen Bedingungen ausgeführt wurden, zu derartigen Unterschieden führen konnten.

Ueberblicken wir nun die Ergebnisse der eben angeführten Untersuchungen, so finden wir, dass, während einige Forscher im Hochgebirge gar keine Aenderung des Gaswechsels wahrnehmen konnten, andere eine deutliche Zunahme

der Kohlensäureausscheidung constatirt haben, und zwar bei Höhenunterschieden von 950 m (Mermod) bis 1800 m (Veraguth) während A. Loewy und seine Mitarbeiter von 2800 m an eine inconstante Steigerung des Sauerstoffverbrauchs beobachtet haben. Diese Resultate weichen von den Ergebnissen der Versuche mit künstlicher Luftdruckerniedrigung wesentlich ab, da diese letzten Versuche einen Einfluss der Höhenlage erst von 4000 m an würden erwarten lassen. Aus diesem Grunde hat man zur Erklärung der Wirkung des Höhenklimas die verschiedensten Faktoren herangezogen, wie Belichtung, Wärmestrahlung, Lufttrockenheit, Temperaturwechsel u. s. w. und Heller, Mager und Schrötter[1]) unterscheiden eine Anoxyhaemia absoluta, welche bei der durch Laboratoriumsversuche festgestellten Grenze von ca. 34 cm Quecksilber auftritt, von einer Anoxyhaemia relativa, welche im Hochgebirge schon bedeutend früher in Folge anderer Ursachen zum Vorschein kommt.

Auf einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den Versuchen im pneumatischen Cabinett und denjenigen im Hochgebirge hat unseres Wissens zum ersten Male Aron[2]) aufmerksam gemacht, nämlich auf die kurze Dauer der Versuche in der pneumatischen Kammer. In der That überschritten die wenigsten der angestellten Versuche den Zeitraum von zwei Stunden, viele dauerten nur wenige Minuten. Es wurde somit bei künstlicher Luftdruckerniedrigung etwas principiell Verschiedenes untersucht, als im Höhenklima. Dort ist es die direkte Beeinträchtigung, welche der Gasaustausch durch den verminderten Luftdruck erfährt, und die Art, nach welcher sich der Organismus den veränderten Bedingungen anpasst; hier haben wir es mit einem komplizirten Vorgang zu thun, nämlich mit der allmählichen Anpassung des lebenden Organismus an neue Verhältnisse, d. h. mit einer Reaction, die möglicherweise erst im Laufe von Stunden, resp. von Tagen, zum Ausdruck gelangt. Dass in der That eine solche Anpassung stattfindet, geht aus der Vermehrung der rothen Blutkörperchen hervor, die ja auch erst mit der Zeit eintritt.

Für die Feststellung des Gaswechsels im Höhenklima und der Grenze, von welcher an sich der Einfluss der Höhe geltend zu machen beginnt, sind somit die Ergebnisse der Laboratoriums-

---

1) Heller, Mager u. Schrötter, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 34, S. 161 ff.

2) Aron, Zur Ursache der Erkrankung in verdünnter Luft. Festschr. Jul. Lazarus zu seinem 25jähr. Jubil. gewidmet. Berlin 1899, S. 53.

versuche nicht ohne Weiteres maassgebend, sondern wir müssen uns an die an Ort und Stelle gemachten Beobachtungen halten. Hier finden wir Differenzen zwischen den Autoren, welche nur durch möglichst exakt angestellte Versuche, unter Vermeidung aller störender Faktoren, auszugleichen sind. Dies war der Grund, warum wir es für geboten hielten, neben unserem Versuch über den Stickstoffumsatz im Hochgebirge, noch den Gaswechsel unter möglichst gleichmässigen Bedingungen zu bestimmen.

Eigene Beobachtungen.

Nach den bereits vorliegenden Versuchen wussten wir, dass die Uebersiedelung ins Hochgebirge bloss einen geringen Einfluss auf den Gaswechsel haben würde, wenn überhaupt ein solcher zu Tage treten sollte. Aus diesem Grund war die Hauptbedingung eines Versuchs, wie der unserige, die Eliminirung sämmtlicher Faktoren, welche die Genauigkeit unseres Resultats hätten beeinträchtigen können.

Vor allem kam die Frage des zu verwendenden Respirations-Apparates. Von sämmtlichen in Laboratorien gebräuchlichen Respirationsapparaten konnte nur der Zuntz-Geppert'sche Apparat für uns ernsthaft in Betracht kommen. Die Vor- und Nachtheile dieses Apparates sind zu bekannt, dass es nöthig wäre, dieselben nochmals an dieser Stelle zu besprechen. Allerdings war der Transport und die Aufstellung der grossen Gasuhr und des Analysen-Apparates mit Schwierigkeiten verbunden; der Vortheil der compendiöseren Form und leichteren Transportfähigkeit, welche andere Apparate geboten hätten, wäre aber durch eine entsprechende Herabsetzung der Genauigkeit und Erhöhung der Fehlergrenzen erkauft worden, sodass wir uns nach reiflicher Ueberlegung doch entschlossen haben, den Zuntz'schen Apparat auf den Chasseral mitzunehmen.

Eine weitere Schwierigkeit bot die Frage der Luftdruckmessung auf dem Chasseral. Da uns ein transportabler Quecksilberbarometer von hinreichender Genauigkeit nicht zur Verfügung stand und da die Aneroidbarometer für vergleichende Messungen im Tieflande und im Hochgebirge mit Fehlern behaftet sind, die nicht genau kontrollirt werden können, benutzten wir zur Bestimmung des Barometerstandes einen sehr empfindlichen und vorher genau geprüften Siedethermometer.

Der Umstand, dass gleichzeitig der Stickstoffumsatz untersucht wurde, war für unsere Respirationsversuche von grossem Vortheile, da infolge der genau gleichen Ernährungs- und Lebensweise ver-

schiedene Faktoren, welche den Gaswechsel mehr oder weniger hätten beeinflussen können, eliminirt wurden. Um ausserdem jede Nachwirkung einer selbst geringen Muskelarbeit auszuschliessen, wurde dafür gesorgt, dass vor dem Beginn der Respirationsversuche die Versuchsperson (Jaquet) mindestens 1/4 Stunde vollständig ruhig auf dem neben dem Apparat aufgestellten Stuhl sass. Wie schon hervorgehoben, wurde durch eine wärmere Kleidung der nicht unwesentliche Temperaturunterschied zwischen der Ebene und der Gebirgsstation einigermassen ausgeglichen.

Die Ausführung eines Versuchs gestaltete sich folgendermassen: J. befand sich in bequem halbliegender Stellung unter möglichst vollkommener Muskelerschlaffung auf einem sog. „Triumphstuhl". Nach etwa einer Viertelstunde wurde die Nase durch eine gutsitzende Klemme verschlossen und das Mundstück in den Mund genommen. Dasselbe wurde dann mit Hilfe eines Stativs so befestigt, dass zu seinem Festhalten keine Muskelanstrengung nöthig war. Nachdem nun etwa 40 Liter Exspirationsluft die Gasuhr passirt hatten, d. h. nach etwa 5—6 Minuten, begann der eigentliche Versuch, welcher 10—20 Minuten in Anspruch nahm. J. zählte die Athemzüge selbst. Stähelin besorgte die Ablesungen an der Gasuhr und am Thermobarographen, sowie die Gasanalysen. Es wurden stets Doppelanalysen ausgeführt und das Mittel aus denselben genommen.

So wurden täglich 4 Versuche gemacht: zwei Morgens nüchtern, eine halbe Stunde nach dem Aufstehen und 12 Stunden nach der letzten geringen Nahrungsaufnahme, einer um 11 Uhr, nachdem um 8 Uhr das Frühstück, bestehend aus Milch-Kaffee, Butter und Brod, eingenommen worden war, und einer um 5 Uhr, nachdem um 12 Uhr zu Mittag gegessen und von 3—4 Uhr ein Spaziergang auf beinahe ebenem Boden ohne jede Anstrengung gemacht worden war.

Die Eintheilung des ganzen Versuchs war die gleiche wie diejenigen des Stickstoffwechsel-Versuchs. Die Vorperiode in Basel dauerte vom 16.—21. August 1899. Vom 22. und 25. wurden zum Verpacken der Apparate und wegen der Reise nach dem Chasseral die Respirationsversuche unterbrochen. Vom 25. August bis zum 3. September wurden auf dem Chasseral Respirations-Versuche in genau gleicher Weise wie in Basel vorgenommen, und nach der am 4. September erfolgten Rückreise wurden vom 6.—11. September wieder in Basel Versuche angestellt. Wie später noch näher zu erörtern sein wird, zeigte sich nun die Nothwendigkeit den Gas-

wechsel weiter zu untersuchen; daher wurden noch weitere Versuche vorgenommen vom 22.—25. September, vom 21.—29. Dezember und schliesslich vom 13.—16. November 1900.

Die Resultate der einzelnen Versuche haben wir im Anhange zu dieser Arbeit tabellarisch zusammengestellt. Wir werden uns hier mit der Besprechung der Mittelwerthe begnügen. Dabei sind zu berücksichtigen Athemvolum, Frequenz und Tiefe der Athemzüge und die Zusammensetzung der ausgeathmeten Luft.

Die pro Minute ausgeathmete Luftmenge betrug in Litern:

	Nüchternvers.		11 Uhr		5 Uhr	
	unreduc.	auf 0° und 760 mm red.	unreduc.	auf 0° und 760 mm red.	unreduc.	auf 0° und 760 mm red.
Vorperiode	7.54 l.	6.55	8.64 l.	7.53	8.57	7.56
Chasseral	7.06	5.52	7.65	5.91	7.65	5.95
1. Nachperiode 6.—11. IX	7.45	6.57	8.56	7.52	8.21	7.19
2. „ 22.—25. IX	7.36	6.65				
3. „ 21.—29. XII	6.57	5.97				
4. „ 13.—16. XI 00	7.23	6.40				

Betrachtet man zunächst die unreducirten Werthe, so ist der Einfluss des Höhenklimas auf die Lungenventilation ein geringer. Auf dem Chasseral ist das Athemvolum etwas vermindert; die Differenz beträgt aber in den Nüchternversuchen bloss 6,4 Proc.; etwas erheblicher ist sie in den Versuchen um 11 und um 5 Uhr, wo sie 10,5 resp. 11,9 Proc. erreicht. Dieser Differenz der Mittelzahlen kann aber keine grosse Bedeutung zugeschrieben werden in Anbetracht der bedeutenderen Unterschiede der Einzelwerthe, welche in der Vorperiode zwischen 6,335 und 8,28 l und auf dem Chasseral zwischen 6,11 und 8,0 l in der Minute schwankten. Wie zu erwarten war, ist ein Einfluss der Tageszeit, resp. der Nahrungsaufnahme auf das Athemvolum deutlich zu constatiren. In den Versuchen um 11 Uhr und um 5 Uhr ist die Athemthätigkeit gesteigert, in den Nüchternversuchen am geringsten, und zwar ist sie in beiden Nüchternversuchen ungefähr gleich. Die Differenz der Mittelzahlen des ersten und des zweiten Nüchternversuchs beträgt nur in einer Periode 3 Proc. (6.—11. IX), sonst ist sie überall geringer. Daraus kann man wohl den Schluss ziehen, dass der Ruhezustand stets vorhanden war, und nirgends ein Einfluss einer vorhergegangenen

Muskelanstrengung mehr sich geltend machte. Wir können daher, da die anderen Versuche in gleicher Weise angestellt wurden, annehmen, dass auch in denselben keine Störung von Seiten der Muskelthätigkeit vorhanden war.

In der ersten Nachperiode ist zu allen Zeiten das Athemvolum wieder gleich gross wie in der Vorperiode, ebenso in der zweiten. In der dritten dagegen wurde weniger Luft pro Minute geathmet, 6,57 l gegenüber 7,54 l in der Vorperiode. Zur Erklärung dieser auffallenden Differenz fanden wir nichts als eine beim ersten Anblick scheinbar unbedeutende Veränderung in den Versuchsbedingungen, welche darin bestand, dass in dieser Periode nicht mehr der „Triumphstuhl“, sondern ein Liegesessel, wie sie in den Sanatorien für Lungenkranke üblich sind, bei den Athmungsversuchen verwendet wurde. Infolge der erhöhten Lage der Beine und der durch die Armstützen etwas weniger freien Stellung der Arme konnte möglicherweise auf diesem Sessel die Athmung etwas mehr beengt sein, als auf dem Triumphstuhl. Die Bedeutung dieses Umstandes fiel uns erst später bei der Berechnung der Versuche auf, daher beschlossen wir eine vierte Nachperiode nur mit Nüchternversuchen auf dem alten Stuhle noch vorzunehmen. In derselben zeigte nun die Athmung wieder die gewöhnliche Grösse, nämlich 7,23 l pro Minute.

Wenn man aber, statt von den einfach abgelesenen Gasvolumina auszugehen, sämmtliche Beobachtungen auf gleichen Druck und gleiche Temperatur, d. h. auf 0^0 und 760 mm Quecksilber reducirt, so tritt der Unterschied der wirklich geathmeten Luftvolumina zwischen Basel und der Höhenstation viel deutlicher hervor. Den Lungen wurden somit auf dem Chasseral thatsächlich geringere Mengen Luft zugeführt als in Basel, und zwar beträgt die Abnahme gegenüber der Vorperiode in den Nüchternversuchen 15,7 Proc., in den anderen Versuchen 22,1 Procent.

In unseren Versuchen bewegt sich die Zahl der Athemzüge zwischen 13,9 und 19,7 in der Minute, Differenzen, welche vollkommen innerhalb der normalen Grenzen liegen. Durch das Höhenklima wird die Athemfrequenz kaum beeinflusst. Für die einzelnen Perioden haben wir folgende Mittelzahlen beobachtet:

	Nüchtern	11 Uhr	5 Uhr
Vorperiode	17.1	18.4	18.5
Chasseral	15.8	16.5	16.4
1. Nachperiode	15.1	17.6	15.5
2. "	15.0		
3. "	16.7		
4. "	15.8		

Wenn man die Zahlen der Nüchternreihe besonders beachtet, so kann man eine deutliche Abnahme der Respirationsfrequenz im Verlaufe des Versuchs bis zur zweiten Nachperiode constatiren. Dieselbe wird wohl auf eine allmähliche Gewöhnung an langsamere Athmung aufzufassen sein. In den zwei letzten Nachperioden, denen längere Pausen ohne Versuche vorangingen, hebt sich dann die Respirationsfrequenz wieder etwas.

Ungefähr umgekehrt wie die Frequenz verhält sich die Tiefe der Athemzüge. Die Tiefe des einzelnen Athemzuges beträgt im Mittel unreducirt in ccm:

	Nüchtern	11 Uhr	5 Uhr
Vorperiode	441	470	463
Chasseral	447	458	460
1. Nachperiode	493	504	530
2. "	491		
3. "	393		
4. "	458		

In den beiden ersten Versuchsperioden ist also die Tiefe des einzelnen Athemzuges ungefähr die gleiche, ebenso in den beiden ersten Nachperioden. Doch sind in diesen letzteren die Athemzüge etwas ausgiebiger; die Athmung ist nicht nur langsamer, sondern auch tiefer geworden. In der dritten Nachperiode wird sie oberflächlicher, was wohl mit der weniger bequemen Körperstellung, in welcher damals die Versuche vorgenommen wurden, zusammenhängt. In der letzten Nachperiode, in der die frühere Lage wieder eingenommen wurde, ist die Tiefe wieder dieselbe wie früher.

Fassen wir unsere Resultate über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Athemmechanik zusammen, so können wir sagen, dass die Athmungsthätigkeit im Höhenklima in der

Ruhe ungefähr die gleiche ist, wie im Tieflande; reducirt man aber das Athmungsvolum auf 0° und 760 mm Druck, so erscheint die im Hochgebirge in der Zeiteinheit ausgeathmete Luftmenge deutlich herabgesetzt.

Dieses Resultat stimmt am besten mit den Ergebnissen Mosso's überein, der eine Abnahme der Respirationsthätigkeit in der Höhe annimmt. Doch ist die Abnahme so gering, dass wir in derselben einen wesentlichen Unterschied mit den schwachen Zunahmen, welche Mermod in Ste Croix, Schumburg und Zuntz in Zermatt (in gleicher Höhe wie der Chasseral) beobachtet haben, nicht zu erblicken vermögen. Dagegen besteht ein grosser Unterschied gegenüber den Versuchen Veraguth's in St. Moritz, die eine Steigerung des Athemvolums um 30 Proc. aufwiesen.

Wichtiger als das Verhalten der Athemmechanik ist der Chemismus der Athmung, d. h. der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung im Hochgebirge.

Die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure und des absorbirten Sauerstoffes beträgt in der Zeiteinheit für die verschiedenen Versuchsperioden in ccm:

	Nüchternversuche		11 Uhr		5 Uhr	
	CO_2	O	CO_2	O	CO_2	O
Vorperiode	179.5	227	202.5	250	198.5	254
Chasseral	206	247	223	264	221	271
1. Nachperiode	206	264	232	299	225	289
2. "	212	260				
3. "	187	233				
4. "	168.5	219				

Der Uebergang von Basel nach dem Chasseral hat, wie man sofort ersieht, eine Steigerung der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauches zur Folge, welche in den Nüchternversuchen 14,8 Proc. für die Kohlensäure, 8,8 Proc. für den Sauerstoff beträgt. Um 11 Uhr ist die Zunahme 10,1 Proc. für die Kohlensäure und 5,6 Proc. für den Sauerstoff und um 5 Uhr 11,3 Proc. resp. 6,7 Proc.

Absolut genommen sind die Unterschiede nicht sehr erheblich, und Loewy hat gegen die Resultate von Mermod den Einwand geltend gemacht, dass solche Differenzen innerhalb der normalen Grenzen liegen. Dies ist auch der Grund, warum wir in unseren Versuchen bestrebt waren, eine möglichst grosse Zahl von Einzel-

bestimmungen auszuführen. Den von Loewy gemachten Einwand können wir auch für unsere Versuche nicht ohne Weiteres gelten lassen, da wir nicht nur eine Verschiebung der Mittelwerthe, sondern auch der Maximal- und Minimalzahlen wahrnehmen können. Die Minimalzahlen der Höhenperiode sind zwar nicht alle höher als die Maximalzahlen der Vorperiode, wohl aber mit wenigen Ausnahmen höher als die Mittelwerthe derselben. Für die Kohlensäure finden wir keinen einzigen Versuch, für den Sauerstoff unter den 39 Versuchen nur 4, welche niedrigere Werthe aufweisen als die Mittelzahlen der Vorperiode.

Ein weiterer Umstand, der für die Beurtheilung dieser Steigerung des Gaswechsels in Betracht kommt, liegt darin, dass auf dem Chasseral nicht mehr Luft geathmet wurde, als in Basel, so dass man die Zahlen direct vergleichen kann.

Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme nehmen aber nicht in gleichem Maasse zu, denn die Zunahme der Kohlensäureausscheidung ist grösser als der entsprechende Zuwachs des Sauerstoffverbrauchs. Dementsprechend ändert sich auch der respiratorische Quotient. Derselbe beträgt durchschnittlich:

	Nüchternversuche	11 Uhr	1 Uhr
Vorperiode	0.791	0.810	0.777
Chasseral	0.834	0.844	0.820

Diese Zunahme ist am ersten Versuchstage der Höhenperiode noch nicht wahrzunehmen, dagegen ist sie später regelmässig vorhanden. Freilich kommen auch hier Zahlen vor, die kleiner sind als die höchsten respiratorischen Quotienten der Vorperiode, aber kein einziger respiratorischer Quotient liegt mehr unter dem Mittel der Vorperiode. Da diese Erhöhung des R.-Q. in allen Versuchen und zu allen Tageszeiten vorhanden ist, dürfen wir daraus den Schluss ziehen, dass sie keine zufällige ist und andererseits, dass überhaupt die Veränderungen, die wir beim Uebergang ins Hochgebirge beobachtet haben, gesetzmässig und nicht durch Zufall bedingt sind.

Nach der Rückkehr vom Chasseral nach Basel findet nicht, wie man es a priori hätte erwarten können, eine sofortige Abnahme der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauchs statt, sondern im Gegentheil eine weitere, wenn auch geringe, so doch für den Sauerstoff deutliche Steigerung. Wenn wir im Verhalten des Organismus im Höhenklima nur eine Anpassung an veränderte Aussenbedingungen zu erblicken hätten, ähnlich wie bei den kurzdauernden Versuchen mit künstlich herabgesetztem Luftdruck, wäre eine der-

artige Steigerung des Gaswechsels unerklärlich. Wenn wir es aber mit einer tiefgreifenden physiologischen Reaction des Thierkörpers und einer Beeinflussung des gesammten Stoffwechsels zu thun haben, dann erscheint es begreiflich, wenn auch nach der Rückkehr ins Tiefland sich eine Nachwirkung geltend macht.

Für die Wahrscheinlichkeit der zweiten Annahme spricht das Verhalten des respiratorischen Quotienten. An den ersten Tagen der dritten Periode, unmittelbar nach der Rückkehr ins Tiefland, finden wir für denselben niedrige Werthe, die sogar kleiner sind als diejenigen der ersten Tieflandperiode. Später steigt der respiratorische Quotient wieder und erreicht ungefähr die Werthe der Hochgebirgsperiode, ein Verhalten, das in Uebereinstimmung mit den absoluten Werthen der Kohlensäureausscheidung und der Sauerstoffaufnahme auf eine den Aufenthalt im Hochgebirge überdauernde Wirkung des Gebirgsklima hindeutet. Die Variationen, welche an den zwei ersten Tagen nach der Rückkehr ins Tiefland wahrzunehmen sind, wird man wohl auf die Reise selbst beziehen dürfen, oder vielleicht steht der vermehrte Sauerstoffverbrauch an diesen zwei Tagen mit der unmittelbar nach der Rückkehr in die Ebene sich bemerkbar machenden raschen Abnahme des Hämoglobins und der Zahl der rothen Blutkörperchen in Verbindung.

Als nun am 11. September, wie ursprünglich beabsichtigt war, der Versuch abgeschlossen werden sollte, hatten wir den Eindruck, dass die Reaction des Gaswechsels auf den Höhenaufenthalt ihr Ende noch nicht erreicht hatte. Daher wurden vom 22. bis zum 25. September wieder Respirationsversuche im nüchternen Zustande gemacht, nachdem 11—12 Stunden vorher die letzte, ziemlich knappe Mahlzeit eingenommen worden war. Da eine so weit entfernte Nahrungsaufnahme auf den Nüchterngaswechsel nur geringen Einfluss ausübt und die Lebensweise annähernd dieselbe war, wie in den anderen Perioden in Basel, sind diese Versuche zum Vergleiche wohl geeignet. Es ergab sich nun, dass Kohlensäurebildung und Sauerstoffverbrauch noch ungefähr gleich hoch waren wie in der Zeit vom 8.—11. September; auch der respiratorische Quotient, der im Mittel 0,816 betrug, war fast so hoch wie in den letzten Tagen der ersten Nachperiode.

Deshalb wurden drei Monate später wieder Nüchternversuche vorgenommen, vom 21. bis zum 29. Dezember 1899, welche folgende Durchschnittswerthe ergaben: Kohlensäureausscheidung 187 ccm, Sauerstoffverbrauch 233 ccm, respiratorischer Quotient 0,799.

Vergleichen wir diese Zahlen mit denjenigen der Vorperiode, so sehen wir, dass sowohl Kohlensäureausscheidung als auch Sauer-

stoffaufnahme noch etwas höher sind, als in der Vorperiode, aber nur um einen geringen Betrag, und dass der respiratorische Quotient auf die Werthe der Vorperiode zurückgegangen ist. Es liegt nahe, daraus zu schliessen, dass die Einwirkung des Höhenklimas jetzt vorüber sei. Dagegen lässt sich aber ein Einwand nicht unterdrücken. Wie weiter oben erwähnt, wurde in dieser Periode an Stelle des ursprünglich benutzten Triumphstuhles ein Liegesessel verwendet, wie sie in Heilstätten für Lungenkranke zu Liegekuren gebraucht werden. Derselbe bedingte eine veränderte Stellung der Beine und eine verschiedene Neigung des Oberkörpers; auch konnte die durch die Armstützen verursachte, etwas gezwungene Stellung der Oberarme eine, wenn auch nicht unmittelbar empfundene Beeinträchtigung der Thoraxbewegungen zur Folge haben. Es erscheint daher wahrscheinlich, dass diese Modification der Versuchstechnik für die beobachtete Verminderung der Ventilationsgrösse verantwortlich zu machen sei. Wenigstens liess sich keine andere plausible Ursache dafür finden. Nun hat aber Speck in besonderen Versuchen gefunden, dass eine Erhöhung der Lungenventilation um 1 Liter eine Mehrausscheidung von 20 ccm Kohlensäure und einen Sauerstoffmehrverbrauch von 10 ccm zur Folge hat, und Loewy schätzt die durch vermehrte Athemthätigkeit bedingte Steigerung der Sauerstoffaufnahme auf 5 ccm in der Minute für 1 Liter Luft. Wenn wir nun diese Correctur an unseren Zahlen anbringen, so stimmen diese mit denjenigen der Vorperiode nicht mehr überein, sondern nähern sich wieder denjenigen der Hochgebirgsperiode, wenn sie auch durchschnittlich tiefer stehen als diese. Es ist freilich klar, dass derartige Berechnungen etwas Willkürliches haben, und dass namentlich die Resultate Specks auf unsere Versuche nicht anwendbar sind, da Speck durch forcirte oder mühsam unterdrückte Athmung abnorme Verhältnisse geschaffen hat, wie schon aus dem Verhältniss von 20 ccm Kohlensäure zu 10 ccm Sauerstoff für 1 Liter Luft hervorgeht. Immerhin müssen wir eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs durch herabgesetzte Lungenventilation annehmen, und auch bei unseren Versuchen vom 21. bis 29. Dezember 1899 sehen wir, dass wenigstens der Sauerstoffverbrauch durchschnittlich an den Tagen grösser ist, an denen die grössten Luftmengen respirirt wurden, als an den Tagen mit herabgesetzter Athemthätigkeit. Es ist daher wohl möglich, dass der Gaswechsel

1) Speck, Physiologie des menschl. Athmens. S. 13 ff. Leipzig 1892.

2) Loewy, Untersuchungen über Respiration und Circulation etc. Berlin 1895.

im Dezember 1899 in Wirklichkeit höher war, als es nach den Versuchsresultaten den Anschein hat.

In diesem Falle stehen sich zwei Möglichkeiten gegenüber. Entweder könnte der Gaswechsel thatsächlich gesteigert sein und die Nachwirkung des Gebirgsaufenthaltes sich zu dieser Zeit noch fühlbar machen, oder wir hätten in dieser Periode, gleich wie in der Hochgebirgs- und den ersten Nachperioden normale Werthe für den Gaswechsel vor uns, während aus einem uns unbekannten Grunde die Werthe für den Gaswechsel der Vorperiode abnorm klein ausgefallen wären. Die letztere Annahme ist schon deshalb wenig wahrscheinlich, weil der respiratorische Quotient im Dezember, im Gegensatz zu allen anderen Perioden, gleich ist wie in der Vorperiode.

Eine so lange Nachwirkung, wie die hier in Frage stehende, mag beim ersten Anblick unwahrscheinlich erscheinen. Wenn man jedoch sieht, wie der wohlthätige Einfluss eines Ferienaufenthaltes im Hochgebirge sich bei manchen Leuten Wochen und Monate lang verfolgen lässt, so dass die Zeichen der Ermüdung und herabgesetzten Widerstandsfähigkeit erst im Laufe des Winters wieder bemerkbar werden, so muss man doch annehmen, dass dieses Verhalten auf eine Veränderung der organischen Funktionen zurückzuführen ist.

Um in diese Frage Klarheit zu bringen, wurden vom 13. bis zum 16. November 1900 wieder Nüchternversuche angestellt, nachdem im Laufe des Jahres kein längerer Aufenthalt im Gebirge stattgefunden hatte. Durch Verwendung des in den früheren Versuchen gebrauchten Triumphstuhles wurden genau die gleichen Versuchsbedingungen, wie zu Anfang des Versuchs geschaffen; die Ventilationsgrösse fiel auch, wie oben bereits erwähnt wurde, genau gleich aus, wie in der ersten Versuchsperiode.

Diese letzte Periode ergab folgende Durchschnittswerthe: Kohlensäureausscheidung 168,5 ccm, Sauerstoffaufnahme 219 ccm, respiratorischer Quotient 0,775. Diese Zahlen sind sogar noch etwas niedriger als diejenigen der Vorperiode und beweisen, dass die Werthe der Vorperiode keine abnorm niedrigen waren, so dass wir berechtigt sind, zu behaupten, dass die höheren Zahlen für den Gaswechsel in den anderen Perioden thatsächlich auf eine Verstärkung desselben während jener Zeit hinweisen.

Unsere Versuchsergebnisse zusammenfassend, gelangen wir zu folgenden Schlussfolgerungen:

Im Höhenklima werden Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme in der Ruhe gesteigert, der respiratorische Quotient erhöht.

Nach der Rückkehr in's Tiefland bleiben Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme noch eine Zeit lang erhöht und kehren nur langsam und allmählich auf die ursprünglichen Werthe zurück.

Wenn wir diese Resultate mit denjenigen anderer Beobachter vergleichen wollen, so müssen wir die Versuche Marcet's wegen mangelhafter Versuchsmethodik, diejenigen Bürgi's wegen des zu kurzdauernden Aufenthaltes im Hochgebirge ausschliessen. Von den übrigen Autoren haben Mermod und Veraguth nur die Kohlensäureausscheidung, Schumburg und Zuntz, sowie A. Loewy, J. Loewy und L. Zuntz auch die Sauerstoffaufnahme bestimmt. Mit den Ergebnissen von Mermod und von Veraguth stimmen unsere Resultate gut überein, indem auch sie eine Vermehrung der Kohlensäureabgabe fanden. Verschieden ist nur die Grösse der Vermehrung. Bei uns belief sie sich je nach der Tageszeit auf 10,1—14,8 Proc., während sie bei Mermod 7,2 Proc., bei Veraguth 35 Proc. betrug. Beim Vergleich unserer Versuche mit denjenigen Veraguth's springt eine weitere Analogie in die Augen. In beiden Versuchsreihen wurde festgestellt, dass in der ersten Zeit nach der Rückkehr in's Tiefland der respiratorische Stoffumsatz noch erhöht bleibt. Freilich ist auch hier die absolute Grösse verschieden, indem die Kohlensäureausscheidung bei Veraguth sofort wieder etwas sinkt, bei uns dagegen noch längere Zeit mindestens ebenso hoch bleibt, wie im Höhenklima. Die Thatsache, dass sowohl Veraguth als auch wir eine Nachwirkung des Höhenaufenthaltes beobachtet haben, fällt um so mehr ins Gewicht, als diese zwei Versuchsreihen die einzigen sind, die sich auch auf die Zeit nach dem Aufenthalt in der Höhe erstrecken.

Von den Forschern, die den gesammten Gaswechsel untersucht haben, wurde meist in grösserer Höhe experimentirt als in unseren Versuchen. Nur Schumburg und Zuntz haben auch in ähnlicher Höhenlage wie wir, nämlich in Zermatt, Versuche angestellt. Hier konnten sie keine Aenderung des Gaswechsels in der Ruhe constatiren, und auch bei 2800 und 3800 m war die Steigerung, die bei Schumburg auftrat, so gering, dass sie sich durch die Vermehrung der Athemthätigkeit erklären lässt. Besser stimmen unsere Resultate mit denjenigen von A. Loewy, J. Loewy und L. Zuntz, indem wenigstens zwei von ihnen in der Höhe einen vermehrten

Gaswechsel in der Ruhe hatten, freilich in grösserer Höhe, bei 2800 bezw. 3600 m. Doch erreicht auch an diesen Stellen die Luftverdünnung noch nicht denjenigen Grad, den man nach den Ergebnissen der Laboratoriumsversuche als Grenze der wirksamen Luftverdünnung ansehen musste. Der Unterschied zwischen diesen Versuchen und den unsrigen ist demnach nur ein gradueller.

Ein weiteres Ergebniss unserer Untersuchungen, die Erhöhung des respiratorischen Quotienten, ist bisher nicht erwähnt worden. Vielleicht rührt das daher, dass unsere Versuche die einzigen Untersuchungen des gesammten Gaswechsels sind, in denen die Ernährungs- und Arbeitsverhältnisse genau genug geregelt waren.

Ihre volle Bedeutung erlangen aber unsere Respirationsversuche erst, wenn wir ihre Ergebnisse den Resultaten unseres Stoffwechselversuchs gegenüberstellen. Wir haben gesehen, dass nach der Uebersiedelung ins Gebirge die Stickstoffausscheidung allmählich geringer wird, so dass am Ende der Gebirgsperiode der 24stündige Harn 2 gr Stickstoff weniger enthielt als in der Vorperiode. Diese Minderausscheidung ist gleichbedeutend mit einem Stickstoffansatz, d. h. mit einer Gewebsneubildung. Wird weniger Eiweiss und dafür eine grössere Menge von Kohlehydraten im Organismus verbrannt, so steigt der respiratorische Quotient. Es wäre jedoch verfehlt, die im Gebirge eintretende Steigerung des respiratorischen Quotienten auf den eben erwähnten Rückgang des Eiweissumsatzes zurückzuführen, denn eine Eiweissersparniss von durchschnittlich 12,5 gr im Verlaufe von 24 Stunden ist nicht im Stande, den respiratorischen Quotienten in sicher nachweisbarer Weise zu beeinflussen. Die Zunahme des respiratorischen Quotienten im Hochgebirge deutet darauf hin, dass mehr Kohlehydrate im Verhältniss zum Eiweiss und Fett zur Verbrennung gelangen, mit anderen Worten: die Verbrennungsvorgänge waren im Gebirge lebhafter, und da das Eiweiss nicht an der vermehrten Wärmeproduction theilnahm, so mussten die Kohlenhydrate herhalten, von welchen somit nur eine geringere Menge in Form von Fett angesetzt werden konnte. Es ist sehr zu bedauern, dass die Unregelmässigkeiten der Wasserausscheidung infolge starker Schweisssecretion während der Vorperiode das Körpergewicht in einer Weise beeinflusst haben, die uns die Verwerthung der gemachten Wägungen zur Beurtheilung eines eventuellen Fettansatzes unmöglich machen. Jedoch darf bei dem hohen Calorienwerth der genossenen Kost mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden, dass in der ersten Periode Fett angesetzt,

im Hochgebirge infolge der vermehrten Zuckerverbrennung weniger Fett in den Geweben abgelagert worden ist.

Wir haben somit zwei verschiedene, scheinbar entgegengesetzte Vorgänge als Wirkung des Höhenklimas auf den Stoffwechsel vor uns: einerseits Zunahme der Oxydationen mit erhöhtem respiratorischen Quotienten, andrerseits Abnahme des Eiweissabbaues und Ansatz von stickstoffhaltigen Gewebebestandtheilen.

Diese Wahrnehmung zeigt uns, wie complicirt die Wirkung des Höhenklimas auf den Stoffwechsel sich gestaltet und mit welcher Vorsicht die Versuchsergebnisse zur Deutung der beobachteten Vorgänge zu verwerthen sind.

Deshalb wollen wir uns auch mit der blossen Mittheilung unserer Versuchsresultate begnügen, da jede weitere Discussion uns nur zu Hypothesen führen würde, welche in keiner Weise zur Klärung der Frage dienen könnten, während dieselbe nur durch genaue Beobachtung und sorgfältiges Experimentiren schrittweise der Lösung näher gebracht werden kann.

Anhang.

Nüchternversuche der Vorperiode.
Basel 16.—21. VIII 1899.

Datum		Ausgeathmete Luftmenge pro Minute: in Litern	Ausgeathmete Luftmenge pro Minute: auf 0^0 und 760 mm reduc.	Athemzüge pro Minute	Zusammensetzung der Exspirationsluft: CO_2 Proc.	Zusammensetzung der Exspirationsluft: O_2 Proc.	CO_2 Production pro Min. in ccm	O_2 Consum pro Min. in ccm	R. Q.
16. VIII.	1	6.335	5.54	16.45	3.155	17.065	172.5	225	0.773
	2	6.77	5.92	17.2	3.06	17.13	180	237	0.760
17. =	1	7.83	6.85	16.75	2.635	17.805	178.5	223	0.803
	2	8.28	7.23	19.7	2.69	17.665	193.5	247	0.782
18. =	1	7.57	6.63	17.1	2.61	17.68	172	227	0.757
	2	7.44	6.57	16.9	2.81	17.54	183	233	0.788
19. =	1	7.69	6.75	16.9	2.74	17.665	184	230	0.799
	2	7.50	6.555	17.8	2.71	17.70	176	221	0.798
20. =	1	7.49	6.54	15.9	2.85	17.555	185.5	230	0.805
	2	7.80	6.28	16.7	2.845	17.545	177.5	221	0.801
21. =	1	7.92	6.915	16.7	2.655	17.855	182	220	0.827
	2	7.89	6.775	17.15	2.52	17.93	169.5	212	0.799
	Mittel	7.54	6.55	17.1	2.77	17.59	179.5	227	0.791

Nüchternversuche der Hochgebirgsperiode.
Chasseral 25. VIII—3. IX 1899.

25. VIII.	1	7.51	5.91	16.0	3.605	16.625	212	266	0.798
	2	7.94	6.25	16.6	3.495	16.785	217.5	270	0.787
26. =	1	6.84	5.38	15.9	3.875	16.32	212.5	259	0.801
	2	6.50	5.115	16.0	4.085	16.23	208	249	0.836
27. =	1	8.00	6.27	16.3	3.16	17.26	197	239	0.824
	2	7.75	6.05	17.8	3.595	16.66	216.5	269	0.827
28. =	1	6.65	5.535	14.1	3.33	17.145	183.5	216	0.848
	2	7.17	5.31	16.3	3.755	16.445	198	248	0.799
29. =	1	7.49	5.83	15.0	3.565	16.975	207.5	240	0.861
	2	6.99	5.42	14.1	3.34	17.16	180	210	0.856
30. =	1	7.02	5.47	15.6	3.83	16.585	208	245	0.849
	2	6.94	5.40	13.9	3.455	16.895	188	226	0.821
31. =	1	7.38	5.75	17.0	4.00	16.385	229	270	0.849
	2	6.59	5.135	16.25	4.21	16.055	215.5	260	0.829
1. IX.	1	6.11	4.77	15.5	4.235	16.155	201.5	235	0.858
	2	6.50	5.06	15.25	4.175	16.175	215.5	248	0.847
2. =	1	7.17	5.59	16.8	3.905	16.44	217	260	0.835
	2	7.09	5.52	16.4	3.855	16.655	212	244	0.868
3. =	1	6.98	5.50	15.45	3.905	16.495	213.5	252	0.849
	2	6.53	5.14	14.8	4.13	16.34	211.5	242	0.837
	Mittel	7.06	5.52	15.8	3.78	16.59	206	247	0.839

Nüchternversuche der ersten Nachperiode.
Basel 6.—11. IX 1899.

Datum		Ausgeathmete Luftmenge pro Minute in Litern	Ausgeathmete Luftmenge pro Minute auf 0° und 760 mm reduc.	Athemzüge pro Minute	Zusammensetzung der Exspirationsluft CO_2 Proc.	Zusammensetzung der Exspirationsluft O_2 Proc.	CO_2 Production pro Min. in ccm	O_2 Consum pro Min. in ccm	R. Q.
6. IX.	1	8.01	7.13	16.1	2.985	16.94	209.5	304	0.696
	2	7.89	7.02	14.8	2.87	16.86	198.5	308	0.649
7. „	1	6.60	5.72	14.3	3.34	16.92	190	240	0.792
	2	7.47	6.53	14.5	3.02	17.165	196.5	259	0.792
8. „	1	7.53	6.59	15.8	3.165	17.28	207.5	249	0.832
	2	7.64	6.68	15.9	3.155	17.055	209	271	0.771
9. „	1	7.55	6.63	14.0	3.095	17.335	203.5	249	0.819
	2	7.60	6.675	14.9	3.155	17.215	209	258	0.830
10. „	1	7.27	6.46	14.9	3.245	17.195	208.5	250	0.833
	2	7.34	6.49	15.1	3.17	17.245	204.5	248	0.824
11. „	1	7.13	6.37	15.7	3.515	16.835	223	264	0.843
	2	7.39	6.60	15.5	3.325	17.02	218	269	0.812
	Mittel	7.45	6.57	15.1	3.22	17.08	207	259	0.8025

Zweite Nachperiode. — Nüchternversuche. —
Basel 22.—25. IX 1899.

22. IX.	1	7.225	6.48	15.7	3.445	16.80	222	279	0.795
	2	7.52	6.74	16.0	3.23	17.005	216.5	277	0.782
23. „	1	7.40	6.67	14.6	3.09	17.335	204.5	248	0.824
	2	7.35	6.62	14.0	2.95	17.42	194	242	0.800
24. „	1	7.34	6.65	14.3	3.20	17.325	211	247	0.856
	2	7.31	6.61	14.6	3.215	17.225	211.5	254	0.833
25. „	1	7.49	6.79	15.3	3.295	17.16	222.5	268	0.831
	2	7.325	6.64	15.2	3.195	17.14	211	262	0.804
	Mittel	7.36	6.65	15.0	3.26	17.155	215	260	0.816

Dritte Nachperiode. — Nüchternversuche. —
Basel 21.—29. XII 1899.

21. XII.	1	6.51	5.92	16.1	3.105	17.065	183	241	0.759
	2	6.53	5.92	17.1	3.275	16.92	193	249	0.773
22. „	1	7.43	6.73	16.9	2.83	17.655	189	229	0.828
	2	7.11	6.415	17.4	2.86	17.49	182	231	0.789
23. „	1	7.17	6.41	17.5	2.945	17.46	187	231	0.810
	2	7.24	6.46	18.1	2.92	17.25	187	251	0.747
26. „	1	7.07	6.25	17.4	3.235	17.21	202	241	0.835
	2	6.85	6.03	17.3	3.275	17.055	198	244	0.806
27. „	1	6.88	6.00	16.8	3.17	17.14	189	237	0.797
	2	6.60	5.76	15.9	3.065	17.18	176	226	0.775
28. „	1	5.87	5.15	18.2	3.775	16.605	194	225	0.858
	2	5.71	5.00	16.0	3.725	16.50	186	226	0.818
29. „	1	5.30	4.59	16.0	3.67	16.575	178	208	0.805
	2	5.73	4.96	15.1	3.61	16.53	178	226	0.785
	Mittel	6.57	5.97	16.7	3.25	17.05	187	233	0.799

Vierte Nachperiode. — Nüchternversuche. — Basel 13.—16. XI 1900.

Datum		Ausgeathmete Luftmenge pro Minute: in Litern	Ausgeathmete Luftmenge pro Minute: auf 0° und 760 mm reduc.	Athemzüge pro Minute	Zusammensetzung der Exspirationsluft: CO_2 Proc.	Zusammensetzung der Exspirationsluft: O_2 Proc.	CO_2 Production pro Min. in ccm	O_2 Consum pro Min. in ccm	R. Q.
13. XI.	1	7.72	6.90	15.85	2.38	18.08	163	206	0.791
	2	7.37	6.58	15.8	2.70	17.65	176	225	0.781
14. =	1	7.40	6.54	15.8	2.54	17.81	165	214	0.771
	2	7.46	6.57	15.9	2.61	17.63	170	229	0.744
15. =	1	7.02	6.23	15.4	2.68	17.65	166	214	0.773
	2	7.27	6.43	16.3	2.66	17.68	170	219	0.774
16. =	1	6.705	5.88	15.7	2.83	17.52	165	209	0.789
	2	6.90	6.03	16.1	2.89	17.39	173	224	0.774
	Mittel	7.23	6.395	15.8	2.66	17.68	168.5	219	0.775

11 Uhr-Versuche.

Vorperiode.

Basel 16.—21. VIII 1899.

16. VIII.	8.41	7.26	19.3	2.84	17.58	205	253	0.808
17. =	8.39	7.26	17.7	2.52	17.87	180.5	232	0.781
18. =	8.12	7.095	17.7	2.80	17.675	197	239	0.824
19. =	9.19	8.025	19.45	2.72	17.68	217	271	0.799
21. =	9.10	8.00	17.75	2.68	17.90	213	254	0.839
Mittel	8.64	7.53	18.4	2.71	17.74	202.5	250	0.810

Hochgebirgsperiode.

Chasseral 25. VIII—3. IX 1899.

25. VIII.	8.47	6.67	16.5	3.11	17.285	206	252	0.816
26. =	7.46	5.86	17.1	3.825	16.435	223	274	0.814
28. =	7.18	5.57	17.05	3.87	16.53	214.5	253	0.848
29. =	7.52	5.84	16.2	3.855	16.55	225	264	0.848
30. =	8.49	6.61	17.4	3.625	16.87	239	276	0.862
31. =	6.96	5.425	16.5	3.995	16.365	215.5	252	0.856
1. IX.	7.03	5.47	15.45	4.00	16.335	216.5	260	0.837
2. =	7.43	5.79	16.5	3.97	16.415	228.5	269	0.849
3. =	7.53	5.935	16.1	4.02	16.445	238	273	0.869
Mittel	7.65	5.91	16.7	3.78	16.58	223	264	0.844

Erste Nachperiode.

Basel 6.—11. IX 1899.

6. IX.	8.91	7.84	16.4	2.86	17.045	222.5	326	0.683
7. =	9.70	8.45	17.1	3.115	17.255	261.5	323	0.810
8. =	8.66	7.555	17.3	2.93	17.38	219.5	280	0.784
9. =	7.51	6.58	16.8	3.365	16.87	221	279	0.790
11. =	8.02	7.155	17.3	3.385	17.045	234.5	287	0.838
Mittel	8.56	7.52	17.0	3.13	17.12	232	299	0.781

5 Uhr-Versuche.

Vorperiode.

Basel 17.—21. VIII 1899.

Datum	Ausgeathmete Luftmenge pro Minute: in Litern	Ausgeathmete Luftmenge pro Minute: auf 0° und 760 mm reduc.	Athemzüge pro Minute	Zusammensetzung der Exspirationsluft: CO_2 Proc.	Zusammensetzung der Exspirationsluft: O_2 Proc.	CO_2 Production pro Min. in ccm	O_2 Consum pro Min. in ccm	R. Q.
17. VIII.	8.87	7.89	19.1	2.615	17.69	205	268	0.763
18. „	8.45	7.38	18.9	2.72	17.605	199.5	257	0.775
19. „	8.19	7.305	18.1	2.67	17.71	194	246	0.786
21. „	8.77	7.66	18.0	2.565	17.83	195.5	248	0.785
Mittel	8.57	7.56	18.5	2.64	17.71	198.5	254	0.777

Hochgebirgsperiode.

Chasseral 25. VIII—3. IX 1899.

Datum	in Litern	auf 0° und 760 mm reduc.	Athemzüge pro Minute	CO_2 Proc.	O_2 Proc.	CO_2 Production	O_2 Consum	R. Q.
25. VIII.	8.41	6.61	17.2	3.44	16.755	226	291	0.778
26. „	7.38	5.52	16.6	4.095	15.92	225	290	0.810
27. „	7.84	6.09	17.3	3.595	16.535	217.5	280	0.781
28. „	7.64	5.93	15.7	3.76	16.55	222	269	0.824
29. „	7.58	6.02	16.2	3.345	16.98	201	248	0.809
30. „	8.07	6.28	17.0	3.855	16.675	241	274	0.879
31. „	7.09	5.52	15.7	3 88	16.43	214	257	0.828
1. IX.	6.98	5.44	16.0	4.015	16.245	217.5	264	0.840
2. „	6.93	5.40	15.0	3.92	16.325	211	258	0.815
3. „	7.57	5.96	17.1	3.99	16.32	237	284	0.832
Mittel	7.65	5.95	16.4	3.83	16.51	222	273	0.816

Erste Nachperiode.

Basel 6.—11. IX 1899.

Datum	in Litern	auf 0° und 760 mm reduc.	Athemzüge pro Minute	CO_2 Proc.	O_2 Proc.	CO_2 Production	O_2 Consum	R. Q.
6. IX.	8.79	7.66	14.5	3.125	17.045	237.5	307	0.776
7. „	8.46	7.36	15.9	3.05	17.20	223	288	0.775
8. „	9.22	8.04	15.4	3.14	17.05	251	328	0.767
9. „	7.33	6.42	15.1	3.175	17.09	203	258	0.785
11. „	7.26	6.47	16.6	3.265	16.945	210	264	0.796
Mittel	8.21	7.19	15.5	3.15	17.07	225	289	0.780

XVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

161. Ueber Rhododendrol, Rhododendrin und Andromedotoxin.

Von

Dr. Konstantin Archangelsky aus Tomsk.

Die gelbe oder sibirische Alpen- oder Schneerose, auch Gichtrose genannt, Rhododendron Chrysanthum, hat ihre Heimat im östlichen Sibirien und in Kamtschatka. Die Blätter und andere Theile der Pflanze waren früher hier und da als Folia, Herba und Stipites Rhododendri Chrysanthi officinell und wurden als Diureticum und Diaphoraticum, sowie auch gegen Gicht und Rheumatismus gebraucht. Nach Thal[1]) enthalten sie Ericolin, ein Glykosid, welches in vielen Arten der Familie der Ericaceae vorkommt.

Ich verwandte für meine Untersuchungen die getrockneten Blätter, wie sie jetzt im Handel zu haben sind, und verarbeitete davon im Ganzen 2 kg. Ich hatte zunächst nur die Absicht, Andromedotoxin aus diesem Material darzustellen, und fand dabei neben diesem und dem Ericolin zwei neue Körper, von denen der eine ein eigenartiges Glykosid ist, das wahrscheinlich auch in anderen Rhododendronarten verkommt und das ich desshalb Rhododendrin nennen will. Der andere Körper gehört offenbar der Kampherreihe an und ist ein Spaltungsprodukt des Rhododendrins, findet sich aber in den anscheinend mit wenig Sorgfalt getrockneten Blättern, wahrscheinlich in Folge einer formentativen Spaltung, vorgebildet vor. Er kann Rhododendrol genannt werden. Beim Erhitzen mit Salpetersäure giebt letzteres eine schöne rothe Färbung, die ich bei der Darstellung als Criterium für seine Anwesenheit in den Auszügen und für seine Unterscheidung von Andromedotoxin und Ericolin benutzte.

---

1) Pharmaceut. Zeitg. für Russland. 1883. S. 209.

1. Darstellung und Eigenschaften des Rhododendrols.

Die grob gepulverten Rhododendronblätter wurden mit siedendem Wasser übergossen, und nach einigem Stehen auf dem Wasserbade die Flüssigkeit abgepresst und dieses Ausziehen drei Mal wiederholt. Die vereinigten und filtrirten Auszüge wurden auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum eingedampft, sodann mit basischem Bleiacetat fast vollständig ausgefällt, aus dem klaren, strohgelb gefärbtem Filtrat das Blei durch H_2S entfernt und die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit bei mässiger Temperatur auf ein kleines Volum eingedampft.

Die in dieser Weise erhaltene Flüssigkeit ist dunkelbraun, reagirt stark sauer und giebt beim Erhitzen mit Schwefel- oder Salzsäure nur eine mässige Rothfärbung, mit Salpetersäure dagegen eine intensive, dunkelrothe Färbung, die bei Siedetemperatur sehr rasch eintritt und hauptsächlich von dem fertig gebildeten Rhododendrol abhängt. Zur Gewinnung des letzteren wurde die stark eingeengte Flüssigkeit wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, der letztere nach dem Abgiessen zur Entfernung von gerbsäureartigen und anderen braun gefärbten, sauren Producten mit kalihaltigem und dann mit reinem Wasser gewaschen. Nach dem Abdestilliren des Aethers hinterbleibt das Rhododendrol als ölartige Masse, welche bald krystallinisch erstarrt und sich durch wiederholtes Umkrystallisiren aus warmem Wasser leicht rein erhalten lässt, wobei beigemengtes Ericolin sich im Wasser nur theilweise unzersetzt löst und das gelöste in der Mutterlauge bleibt, während das Andromedotoxin in Aether unlöslich ist und beim Ausschütteln der wässrigen Flüssigkeit in dieser zurückbleibt. Wenn die wässrige Lösung des Rhododendrols noch stärker gefärbt erscheint, so ist es zweckmässig, sie mit Thierkohle zu entfärben und das Ausschütteln mit Aether nach Zusatz von ein wenig Kalilauge zu wiederholen. Bei langsamem Verdunsten der wässrigen Lösung bei Zimmertemperatur erhält man bis 1½ cm lange, farblose Krystallnadeln oder rosettenartig angeordnete Krystallbüschel, bei raschem Verdunsten feine Krystallplättchen,

Das reine Rhododendrol ist völlig farb- und geruchlos und hat einen schwach bitteren Geschmack. Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure schmilzt es bei 79,5—80,0° und erstarrt wieder krystallinisch bei 55—52°. Beim Erhitzen über dem Schmelzpunkt sublimirt die Substanz unverändert. In kaltem Wasser löst sie sich langsam und ziemlich schwer, ungefähr im Verhältniss von 1:200, wobei die Kryställchen auf dem Wasser in lebhafte Be-

wegung gerathen, in derselben Weise, wie der Kampher und andere ähnliche Substanzen. Aus der heissgesättigten wässrigen Lösung scheidet sich das Rhododendrol zuweilen in Form feiner, einem Pulver gleichender Tröpfchen ab, die aber beim Umrühren mit einem Glasstab oder noch sicherer bei Berührung mit einem Rhododendrolkrystall krystallinisch erstarren.

Die Rothfärbung beim Erhitzen mit Salpetersäure ist bereits oben erwähnt. Beim allmählichen Erhitzen wird die Flüssigkeit zuerst schwach grüngelb gefärbt, dann orangegelb und bald tief carminroth. Diese Färbung hält sich monatelang unverändert. In concentrirteren Rhododendrollösungen entsteht beim Erhitzen mit Salpetersäure ein geringer rother Niederschlag oder wenigstens eine Trübung. Alkalien wandeln die rothe Färbung in eine gelbe um, wobei der rothe Farbstoff allmählich unter Braunfärbung zersetzt wird. Ansäuern stellt daher nur theilweise die rothe Farbe wieder her. Beim längeren Stehen und besonders beim Eindampfen zur Trockne färbt sich die Rhododendrollösung bräunlich. Das dabei entstehende Product löst sich in Alkalien mit dunkelbrauner Farbe und geht aus der Lösung nicht in Aether über.

Diese Reaction mit Salpetersäure ist sehr empfindlich und entsteht auch mit Nitraten auf Zusatz von Mineralsäuren. Das Rhododendrol kann daher, ähnlich wie das Brucin, zum Nachweis von Salpetersäure und salpetersauren Salzen dienen.

Das Rhododendrol zeigt auch reducirende Eigenschaften. Uebergiesst man einige Kryställchen mit etwas Ferricyankalium und Eisenchlorid, so färben sie sich durch Bildung von Berlinerblau blau und nach erfolgter Lösung wird die ganze Flüssigkeit blau. Alkalische Kupferoxydlösung wird dagegen nicht reducirt.

Auf die Zusammensetzung des Rhododendrols kommen wir weiter unten zurück.

2. Darstellung und Eigenschaften des Rhododendrins.

Nachdem man aus dem, in der oben angegebenen Weise mit Bleiessig behandelten wässrigen Auszug das Rhododendrol durch Ausschütteln mit Aether entfernt hat, scheidet sich aus der stark eingeengten Flüssigkeit bei längerem Stehen das Rhododendrin krystallinisch aus. Es ist in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich und kann daher durch Umkrystallisiren leicht rein erhalten werden. Den rohen Krystallen kann nach dem Absaugen der Mutterlauge etwas Andromedotoxin beigemengt sein, das sich aber in heissem Wasser nur schwer löst und beim Stehen der

Lösung nicht wieder ausscheidet. In Chloroform ist das Andromedotoxin leicht, das Rhododendrin nur sehr wenig löslich. Man kann daher das erstere auch durch Ausschütteln des wässrigen Extracts mit Chloroform entfernen und dann erst das Rhododendrin auskrystallisiren lassen.

Die Krystalle des reinen Rhododendrins sind völlig geruch- und farblos und schmecken bitter. Sie lösen sich, wie erwähnt, in heissem Wasser und auch in Alkohol leicht, in Chloroform und Aether sehr wenig, in ersterem etwas mehr als in letzterem und schmelzen ohne Zersetzung bei 187,0—187,5°. Die wässrige Lösung nimmt beim Erhitzen mit Salpetersäure eine gelbliche Färbung an. Kocht man aber die Lösung vorher mit verdünnter Schwefelsäure, so giebt sie beim Erhitzen mit Salpetersäure die gleiche rothe Färbung an wie das Rhododendrol. In der That spaltet sich das Rhododendrin beim Kochen mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure in Rhododendrol und einen Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirenden Körper. Nach dem Kochen der Rhododendrinlösung mit verdünnter Salzsäure wurde das Rhododendrol durch Ausschütteln mit Aether isolirt und durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt. Es zeigte die gleichen Eigenschaften, wie das oben gewonnene, und sein Schmelzpunkt lag bei 80,0—80,5°.

Nach dem Ausschütteln des Rhododendrols aus der mit Salzsäure gekochten Lösung wurde durch Erhitzen mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat ein in gelben Nadeln krystallisirendes Osazon erhalten, von welchem zwei Präparate nach dem Umkrystallisiren aus heissem verdünnten Alhohol und nach dem Trocknen über Schwefelsäure den Schmelzpunkt bei 194—195° hatten.

3. Ueber die Zusammensetzung des Rhododendrins und Rhododendrols.

Beide Substanzen sind stickstofffrei. Für die C- und H-Bestimmung wurden sie im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Das Rhododendrin gab:

	Präp. I.	Präp. I.	Präp. II.	Mittel
C	58,05	58,08	58,01	58,05
H	7,04	7,01	7,05	7,03

Diese Zahlen geben, genau berechnet, die Formel:

$$C_{16}H_{22}O_7 + \frac{1}{6}H_2O$$

	ber.	gef.
C	58,32	58,05
H	6,85	7,03

Die Substanz hat wohl beim Trocknen noch ein wenig Feuchtigkeit zurückgehalten, so dass man von dem 1/6 Mol. H_2O absehen kann. Sie hat dann die Zusammensetzung

$$C_{16}H_{22}O_7$$

Die Analyse eines Präparates Rhododendrol ergab:

			Mittel
C	71,79	72,01	71,90
H	7,97	8,08	8,02

Diese Zahlen führen zu keiner sichern Formel. Wahrscheinlich ist aber die Zusammensetzung des Rhododendrol die folgende:

$$C_{10}H_{12}O_2 + \frac{1}{6}H_2O$$

	ber.	gef.
C	71,81	71,90
H	7,45	8,02

Wenn man auch hier das rückständige Wasser unberücksichtigt lässt, so hat man zwischen den beiden Substanzen die folgende Beziehung:

Rhododendrin Rhododendrol Hexose

$$C_{16}H_{22}O_7 + H_2O = C_{10}H_{12}O_2 + C_6H_{12}O_6$$

Da das Material leicht zu beschaffen ist, so wird es nicht schwierig sein, grössere Mengen Rhododendrol darzustellen und die Zusammensetzung und Constitution dieses anscheinend chemisch interessanten Körpers zu ermitteln.

4. Ueber die pharmakologischen Wirkungen des Rhododendrols.

Das Rhododendrin scheint kaum wirksam zu sein. Einige ctg einem Frosch injicirt, brachten keinerlei nachweisbare Wirkung hervor.

Das Rhododendrol wirkt an Fröschen nach Art des Kamphers. Wie dieser bringt es eine allmählich zunehmende allgemeine Lähmung hervor, die von einer curarinartigen Wirkung auf die Endvorrichtungen der motorischen Nerven abhängt. Nach dem Eintritt der Lähmung sind die Muskeln noch vollkommen erregbar und das Herz schlägt im Wesentlichen in normaler Weise.

An Hunden und Kaninchen rufen Gaben von 0,1 gr keine Vergiftungserscheinungen hervor. Grössere Mengen standen mir vorläufig nicht zur Verfügung. Aus dem Harn dieser Versuchsthiere gingen beim Schütteln mit Aether nur Spuren von Rhododendrol in diesen über. Wenn aber der Harn vorher mit Salzsäure gekocht und dann mit Aether ausgeschüttelt wurde, so gingen in diesen be-

deutende Mengen von Rhododendrol über, das an der Rothfärbung durch Salpetersäure erkannt werden konnte. Nach dem Kochen mit Salzsäure reducirt der Harn auch Kupferoxyd in alkalischer Lösung, so dass es sicher erscheint, dass das Rhododendrol sich im Organismus mit Glykuronsäure paart und zwar, da die Reaction mit Salpetersäure nach der Abspaltung unverändert bleibt, direct ohne vorherige Oxydation, wie das Phenol.

5. Ueber die Wirkungen des Andromedotoxins.

Das Andromedotoxin wurde zuerst von Eykman[1]) aus den Blättern von Andromeda japonica dargestellt und von ihm Asebotoxin genannt. Plugge, der es fast gleichzeitig ebenfalls zuerst in der genannten Pflanze fand und ausserdem sein Vorkommen in Andromeda polifolia. A. calyculata, A. Catesbaei, Azalea indica und Rhododendron ponticum nachwies, gab ihm den Namen Andromedotoxin[2]), Parkinson[3]) zeigte dann, dass es auch in dem, schon von Xenophon in seiner Anabasis erwähnten giftigen Honig von Trapezunt vorkommt. Dieser Honig entstammt den Blüthen von Rhododendron ponticum, und nach Bley[4]) sollen in jener Gegend noch jetzt Vergiftungen mit diesem Honig vorkommen. Im Jahre 1900 hatte Herr Prof. Schmiedeberg durch Herrn Dr. Thilenius, z. Z. Professor in Breslau, etwa 200 g der Blüthen von Rhododendron ponticum (Azalea pontica) erhalten, welche Herr C. Lehmann aus Armenien mitgebracht hatte. Dieses Material benutzte ich zur Darstellung des Andromedotoxins und verfuhr dabei im Wesentlichen nach dem von Plugge angegebenen Verfahren.

Der alkoholische Auszug der Blüthen wurde eingedampft, in Wasser aufgenommen, mit basischem Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat durch H_2S vom Blei befreit, die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit bei mässiger Temperatur auf ein kleines Volum eingedampft, erst mit einer mässigen Menge Aether, in welchem das Andromedotoxin nicht übergeht, und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterblieb das Andromedotoxin in Form einer amorphen Masse. Beigemengtes Rhododendrin kann durch Behandeln mit wenig heissem Wasser entfernt werden, in welchem jenes leicht, das Andromedotoxin

1) Eykman, Recueil des traveaux des Pays-Bas. t. 1. p. 225. 1882.
2) Vergl. de Zaayer u. Plugge, Untersuchungen über Andromedotoxin, den giftigen Bestandtheil der Ericaceae. Pflüger's Arch., 40. Bd. S. 480. 1887.
3) Parkinson, The Pharmaceut. Journ. and Transact. XIII, p. 540. 1884.
4) Pharmaceut. Zeitung 1885.

sehr schwer löslich ist. Dieses wurde dann in viel Wasser gelöst, die filtrirte Lösung wieder mit Chloroform ausgeschüttelt, letzteres verdunstet und der amorphe Rückstand in wenig Alkohol gelöst. Beim langsamen Verdunsten des letzteren schied sich Andromedotoxin anscheinend krystallinisch aus. Unter dem Mikroskop dagegen erscheint die Substanz amorph, war aber von vielen kleinen Rissen durchsetzt, welche das krystallinische Aussehen vortäuschten.

Plugge[1]) beschreibt das Andromedotoxin als amorphe, in dünnen Schichten durchsichtige farblose, in dickeren lichtgelbe Masse, die in feuchtem Zustande zerreibbar wird. Sie kann dann in Form glasglänzender Schüppchen erscheinen. de Zaayer und Plugge erhielten es durch Ausfällen seiner Lösungen in Alkohol oder Chloroform mit Aether in Form farbloser, zierlicher Nadeln.

In der von mir angegebenen Weise habe ich das Andromedotoxin auch aus den Blättern von Rhododendron Chrysanthum erhalten. Durch die verschiedene Löslichkeit in heissem Wasser liess es sich leicht vom Rhododendrin trennen. In den Eigenschaften stimmte mein Präparat völlig mit dem Plugge'schen überein, es gab namentlich beim Erhitzen mit Schwefel- und Salzsäure die von Plugge beschriebene charakteristische rothe Färbung.

Was die Wirkungen des Andromedotoxins betrifft, so beobachtete ich an Fröschen die gleichen Erscheinungen, wie sie de Zaayer und Plugge angeben: Brechbewegungen, Zusammensinken des Thieres, krampfartige Bewegungen bei Berührung, fibrilläre Muskelzuckungen und endlich vollkommene Lähmung. Ausserdem ergaben meine Versuche, dass das Andromedotoxin in Gaben von 0,1 mg in ausgesprochener Weise auf das Herz wirkt. Die Wirkung gleicht der des Digitalins, nur kommt der Ventrikel, nachdem seine Schläge den als Peristaltik bezeichneten Charakter der Unregelmässigkeit angenommen haben, nicht gleich in fester Systole zum Stillstand, sondern steht anfangs in halbsystolischer Stellung still. Bei Berührung contrahirt er sich und verharrt dann oft längere Zeit in der Systole, worauf er wieder in die Diastole übergeht, sich contrahirt, um schliesslich dauernd in der Systole still zu stehen. Eine derartige Erschlaffung des Herzmuskels beobachtet man auch nach einzelnen Stoffen der Digitalingruppe. Doch ist sie nach Andromedotoxin besonders stark ausgesprochen. Nach dem Eintritt des Ventrikelstillstandes schlagen die Vorhöfe noch minutenlang fort.

1) Plugge, Arch. d. Pharmac. 21. Bd S. 11. 1883.
2) a. a. O. S. 482.

Die curarinartige Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven, die de Zaayer und Plugge angeben, habe auch ich beobachtet und zwar an R. esculenta. Dabei konnte ich ausserdem eine spät eintretende Abnahme der Muskelerregbarkeit, wie nach den Stoffen der Digitalingruppe constatiren.

An Säugethieren beschreiben de Zaayer und Plugge Lähmungserscheinungen, an Hunden auch bei subcutaner Injection heftiges Erbrechen, Respirationsstörungen, heftige Dyspnoe, Convulsionen, Tod durch Respirationsstillstand. Die letale Gabe bei subcutaner Einspritzung betrug bei Kaninchen und Hunden 0,25—0,30 mg pro kg Körpergewicht. Eine Veränderung der Herzthätigkeit konnten sie nicht constatiren. Ein chloralisirtes Kaninchen konnte nach der sonst letalen Gabe von 1 mg subcutan durch künstliche Respiration 4 Stunden lang am Leben erhalten werden. Auch wurden die Convulsionen bei kräftiger künstlicher Athmung aufgehoben und kehrten uach derselbeu wieder.

Die Resultate meiner Versuche weichen von denen der genannten Autoren sehr wesentlich darin ab, dass ich auch bei Säugethieren eine ausgesprochene digitalinartige Wirkung auf das Herz nachweisen konnte. Zum Beweis dafür genügt es, den folgenden Blutdruckversuch anzuführen.

Versuch. Hund von 7,0 kg, curarisirt, künstliche Athmung.

	Blutdruck.	Puls in 1 Min.	
4^h 0^m	124	120	normal.
4^h 07^m	130	128	
4^h 08^m	—	—	0,1 mg Andromedotoxin in die Vene.
4^h 11^m	116	96	1,0 mg Andromedotoxin in die Vene.
4^h 13^m	210	204	
4^h 18^m	145	216	
4^h 30^m	172	224	
4^h 45^m	—	—	1,0 mg Andromedotoxin in die Vene.
4^h 45^m	72	204	
4^h 47^m	—	—	Herzstillstand.

In einem Versuche am Kaninchen war, neben der Blutdrucksteigerung, die Pulsverlangsamung viel stärker und anhaltender, als in dem vorstehenden Versuche am Hunde.

Mangel an Zeit und Material gestatteten mir nicht, die Frage zu entscheiden, ob das Andromedotoxin, den Angaben von de Zaayer und Plugge entsprechend, vor dem Herzstillstand eine von diesem unabhängige Respirationslähmung bedingt und ob es der Digitalingruppe angegliedert werden kann.

XVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung.

Von

Hellmuth Ulrici.

Bei allen bisherigen Versuchen über die Beeinflussung der $\overline{U}$-Ausscheidung scheint man von der Ansicht ausgegangen zu sein, dass der Harnsäurestoffwechsel ein vom übrigen Stoffwechsel abgesonderter und in weiten Grenzen unabhängiger Vorgang sei, für den als sehr wesentliche Bedingung in neuerer Zeit die Leukocytose in Anspruch genommen wird. Die Arbeiten der letzten Zeit (1—3)*) haben aber erwiesen, dass die Harnsäure mit dem Gesammtstoffwechsel in engem Zusammenhang steht, dass für sie unter normalen Verhältnissen ebenso wie für die andern Stoffwechselproducte ein Gleichgewicht besteht zwischen Einnahme Harnsäure liefernder Nahrungsstoffe und Ausscheidung von Harnsäure. Loewi (1) hat es wahrscheinlich gemacht, dass die im Körper entstandene Harnsäure nicht in jeweils nach Umständen wechselnder und uncontrollirbarer Menge zerstört, sondern in toto ausgeschieden wird, wenn nicht pathologische Bedingungen eine Retention veranlassen. Wenn sonach ein Arzneimittel die Resorption oder den Umsatz Harnsäure liefernder, also z. B. nucleinhaltiger Nahrung herabsetzt, so folgt daraus, dass die Harnsäureausscheidung fallen muss; andererseits haben wir nach der Anwendung von Giften, die den Gesammtumsatz steigern, ebenso eine Steigerung der Harnsäureausfuhr zu erwarten, wie wir sie im Fieber eintreten sehen. Es ist aber klar, dass vom therapeutischen wie vom experimentell-physiologischen Gesichtspunkt die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung nur dann von Interesse ist, wenn sie nicht Theilerscheinung einer

*) Die eingeklammerten Zahlen im Text beziehen sich auf das am Schluss der Arbeit befindliche Litteraturverzeichniss.

allgemeinen Stoffwechselwirkung des jeweilig angewandten pharmakologischen Agens ist. Diese Erwägung zeigt, dass der grösste Theil der bisherigen, nicht unter Controlle des Gesammtstoffwechsels ausgeführten Versuche einer Wiederholung und Nachprüfung eben unter dieser Controlle bedarf.

Je nachdem wir uns die Harnsäure entweder nur auf oxydativem Wege aus Purinvorstufen oder auch auf synthetischem Wege entstanden denken, ergeben sich verschiedene Möglichkeiten für die Art der Beeinflussung der Ausscheidungsgrösse. Im ersteren Fall käme in Betracht eine Beeinflussung der Oxydationsvorgänge im Sinne einer Steigerung oder Hemmung, im andern eine Beeinflussung der Synthese selbst, z. B. durch Stoffe, die der Synthese einen Componenten liefern oder entziehen. Schliesslich ist noch eine Beeinflussung der Ausscheidung durch Arzneimittel in der Richtung möglich, dass die Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure geändert werden; und so die Zeit der Ausscheidung beeinflusst wird.

Obwohl wir weder über den Bildungsmodus der Harnsäure, noch über die Factoren, welche die Bildung, die Lösung in der Gewebsflüssigkeit und die Ausscheidung bedingen, Sicheres wissen, hat man doch geglaubt, für die Wirkungsweise der verschiedenen Arzneimittel auf die Ausscheidung der Harnsäure sichere Gründe angeben zu können. Ja, man hat auf Grund verschiedener durch keinerlei Thatsachen ausreichend gestützter Theorieen in die Therapie der Krankheiten, die man mit mehr oder weniger Recht mit Störungen im Harnsäurehaushalt in causalen Zusammenhang bringt, eine Menge von Arzneimitteln eingeführt und die beiläufig beobachteten Wirkungen mit der vorweg angenommenen, aber schlecht begründeten Theorie künstlich in Einklang zu bringen gesucht. Auf die Dauer und bei gründlicher Nachprüfung hat sich allerdings der Erfolg dieser Mittel meist als trügerisch erwiesen, wenigstens insofern sich dies an Modificationen der Harnsäureausscheidung erkennen lässt. Ich bespreche kurz die hier in Betracht kommenden theoretischen Arbeiten.

Die Horbaczewski'sche Theorie, betreffend den Zusammenhang zwischen Harnsäureausscheidung und Leukocytose forderte zunächst zur Prüfung der Mittel auf, die auf letztere von Einfluss sind. Horbaczewski hat als Erster Versuche dieser Art angestellt; von späteren seien die in grossem Maassstabe ausgeführten Untersuchungen von Bohland und seiner Schule genannt. Diese Versuche führten zu dem Ergebniss, dass ein Zusammenhang zwischen Leukocytose und Harnsäureausscheidung zwar nicht bestehen muss, dass aber die Harnsäureausscheidung durch eine grosse Reihe von Agentien be-

einflusst wird; sie lassen die Frage jedoch nicht entscheiden, ob die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung die Folge einer allgemeinen Stoffwechselwirkung oder eine specifische Wirkung ist. Auch sind in Folge der Ungleichmässigkeit der Nahrung die Schwankungen der Normalwerthe oft so gross, dass es kaum möglich ist, einen Mittelwerth zu berechnen.

So lässt Heck (4) die Wirkung der Salicylsäure auf den Stoffwechsel ausser Acht; er stellt daher seine recht sorgfältigen Versuche ohne Stickstoffgleichgewicht an. Da er die Tageszeiten, an denen er Blutkörperchen zählte, nicht angiebt, kann man nicht übersehen, ob die nach grösseren Mahlzeiten erhebliche Verdauungsleukocytose stets auszuschliessen ist; sein zu Gunsten der Horbaczewski'schen Theorie gedeutetes Resultat, das Parallelgehen von Leukocytose und Harnsäureausscheidung, kann also wohl nicht als stricter Beweis angesehen werden.

Ein Chininversuch von Stroux (5) zeigt so beträchtliche Schwankungen der Stickstoff- und Harnsäurewerthe — die Harnsäure der Vorperiode schwankt z. B. zwischen 0,4 und 1,55 — dass schon dieser Umstand die Beurtheilung des Versuches sehr erschwert.

Eine ganz auffallende Herabsetzung der Harnsäureausscheidung auf wenige Centigramm findet Levison (6) nach Tannin; im zweiten Versuch mit derselben Dosis ist aber kaum eine Verminderung eingetreten.

Wenn ferner Dolff (7) in seinen Versuchen mit Acidum tannicum folgende Werthe erhält:

	U	Ū		U	Ū
Vorperiode	13,0	0,665	Nachperiode	12,2	0,633
	18,0	0,786		14,2	0,720
	14,15	0,542		13,9	0,754
Mittel	15,08	0,665	Mittel	13,4	0,702
p. d. 3 g	10,2	0,356	p. d. 3 g	10,0	0,398
Acidum	12,4	0,399	Acidum	10,3	0,413
tannicum	12,1	0,349	tannicum	8,3	0,434
Mittel	11,6	0,368	Mittel	9,5	0,451
			Nachperiode	12,0	0,537

so kann man daraus auf eine specifische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung nicht ohne Weiteres schliessen. Denn da die Nahrung während des Versuchs keine gleichmässige war, entzieht sich der Beurtheilung, ob die während der Tanninperioden im Ganzen beträchtlich geringere Stickstoffausscheidung dadurch bedingt ist, dass zufällig während der Hauptperioden die Nahrung weniger eiweissreich war, oder weil durch 3 g Tannin pro die vielleicht ein

wesentliches Resorptionshinderniss gesetzt war. Nur soviel kann man sagen, dass der weitaus grössere Theil der Verminderung der Harnsäureausscheidung in der Herabsetzung des Umsatzes stickstoffhaltiger Substanzen seine einfache Erklärung findet.

Auch Daniel (8) hat seine Versuche ohne Nahrungscontrolle ausgeführt; man muss auch bei ihm Chinin- wie Tanninwirkung zum Theil auf Verminderung der Resorption oder des Stickstoffumsatzes beziehen. Nach 500 g Thymus scheidet seine Versuchsperson 17,96 g Stickstoff und 1,10 g Harnsäure aus; wenn er aber am ersten Tag 2 g, am zweiten 1 g Chinin giebt, so scheidet sie nach 500 g Thymus am dritten Tag nur 14,76 g Stickstoff und 0,905 g Harnsäure aus. In diesem Fall gehen Stickstoff und Harnsäure fast genau parallel und von einer specifischen Beeinflussung der Harnsäureausscheidung kann keine Rede sein.[1])

In seinen zusammenfassenden Arbeiten kommt Bohland (9—11) unter Anderm zu dem Schluss, dass Salicylsäure nicht eine Ausschwemmung im Organismus vorhandener, sondern eine Mehrproduction neuer Harnsäure bewirke, da einer Vermehrung der Harnsäureausscheidung keine Verminderung in der Nachperiode folge; er glaubt daher die Anwendung von Natrium salicylicum bei harnsaurer Diathese widerrathen zu müssen. Ich komme später auf die Berechtigung dieses Schlusses zurück.

In zahlreichen Stoffwechselversuchen prüften Schreiber und Waldvogel (12) und später Schreiber und Zaudy (13) eine Reihe von Substanzen in ihrer Wirkung auf die Harnsäure.[2])

Bei einer Durchschnittsstickstoffausscheidung von ca. 15,0 g sind Zahlen wie 27,66 und 23,94 sehr auffallend und beweisen grosse Ungleichmässigkeit im Stickstoffumsatz der Versuchsperson. Es ist ganz erklärlich, dass bei solcher Versuchsanordnung die Wirkung von 3 g Natrium salicylicum einmal, wie in Tabelle III zufällig verdeckt sein kann. Ein Beweis gegen eine constante Beziehung zwischen Gesammtstoffwechsel und Harnsäureausscheidung dürfte durch genannte Arbeit nicht erbracht sein. — In der zweiten Arbeit bestätigen Schreiber und Zaudy (13), dass nach Natrium salicylicum vermehrte Harnsäureausscheidung stattfindet.

1) Merkwürdig ist, dass Daniel seine Versuche als beweisend für die Horbaczewski'sche Theorie ansieht, ohne doch Leukocytose constatirt zu haben.

2) Merkwürdige Resultate zeitigen in ersterer Arbeit die Harnstoffbestimmungen. So findet man in Tabelle III bei 19,929 g Stickstoffausscheidung nur 12,3 g Harnstoff angegeben und in Tabelle IV gar 14,82 g Gesammtstickstoff und dabei 39,7 g Harnstoff = 18,5 g Harnstoffstickstoff.

Horbaczewski's (14) Idee der Entstehung der Harnsäure auf synthetischem Wege zu Grunde legend prüfte Weiss (15—18) den Einfluss des Obstes. Er fand eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung und kam auf dem Wege der Ausschliessung dazu, Chinasäure, nach Löw (19) die Muttersubstanz der Hippursäure im Harn der Pflanzenfresser, als den Körper zu bezeichnen, der diese Verminderung herbeiführt. Wie die Arbeiten der Schüler Bohland's sind die Weiss'schen für unsere Zwecke nicht unmittelbar zu verwerthen. Seine Perioden sind so kurz, dass der Einwand wohl berechtigt ist, eine Einstellung auf Nahrungsgleichgewicht und eine constante Harnsäureausscheidung könne unmöglich angenommen werden. In seiner zweiten Arbeit findet er, dass nach Einnahme von Chinasäure — nebenbei 20 oder gar 50 g[1]) — die nach Thymusgabe normal zu erwartende Harnsäurevermehrung nicht eintritt. Rechnet man seine Tabellen nach, so kommt man aber zu einem ganz anderen Schluss.

	Tag	$\bar{U}$	
Vorversuch	2.	0,4862	
	3.	0,8027	je 375 g Fleisch durch Thymus ersetzt.
	4.	1,1893	
	5.	1,1270	
	6.	0,5063	

Nimmt man 0,50 als normale Tagesharnsäuremenge, so beträgt die Gesammtmehrausscheidung nach im Ganzen 1125 g Thymus ca. 1,6 g. Im Hauptversuch ersetzt er p. d. nur 250 g Fleisch durch Thymus; die tägliche Harnsäurevermehrung muss daher entsprechend geringer erwartet werden.

Hauptversuch.	Tag	$\bar{U}$	
p. d. 20 oder 50 g Chinasäure	2.	0,7477	je 250 g Fleisch durch Thymus ersetzt.
	3.	0,8017	
	4.	1,1964	
	5.	1,5869	

Bei Annahme derselben Normalharnsäurewerthe beträgt hier die Gesammtmehrausscheidung nach im Ganzen 1000 g Thymus 2,3 g; aber selbst wenn man 0,75 als Normalwerth berechnet, beträgt die Mehrausscheidung 1,3 g. Man kann nach obigen Tabellen nur zugeben, dass nach Chinasäure die Harnsäurevermehrung um 1—2 Tage verschoben erscheint. Jedenfalls sind diese Versuche nicht ausreichend, eine Empfehlung des Urosins[2]) zu rechtfertigen; macht

1) Die Angaben in der Zeitschr. für physiolog. Chemie und Berliner klin. Wochenschrift sind wohl durch Druckfehler verschieden.

2) Von Zimmer u. Comp., Frankfurt a. M.; Chinasäure und Lithion citric.

Chinasäure in der That, wie es nach den Versuchen von Weiss scheinen muss, Verspätung der Harnsäureausscheidung, so dürfte sie bei den mit Harnsäureablagerungen einhergehenden Erkrankungen richtiger zu vermeiden sein.

Einige von Blumenthal und Lewin (20) veröffentlichten Versuche sprechen für Weiss' Anschauung. Die Autoren haben jedoch ebenfalls nur sehr kurze Perioden gemacht und den Patienten nicht gleichmässige Kost gegeben.

Die von Richter (21) an Tauben angestellten Versuche mit Sidonal[1]) kommen für diese Verhältnisse wohl nicht in Betracht, da die Harnsäure im Vogelorganismus eine ganz andere Rolle spielt und Vogelgicht somit etwas ganz anderes ist, als Gicht beim Menschen.

Lewandowsky (23) hat bereits ähnliche Bemerkungen, wie die oben von mir geäusserten zu Weiss' Resultaten gemacht, und selbst keine Beeinflussung durch Chinasäure gefunden. Seine eigenen Versuche mit Benzoesäure, Chinasäure und Salicylsäure geben zwar im Allgemeinen übereinstimmende Resultate, sind aber ebenfalls ohne Controlle des Gesammtstoffwechsels ausgeführt.

Nach alledem schien es wünschenswerth, die Wirkungsweise der Repräsentanten beider Gruppen von Arzneimitteln, der auf die Leukocyten einerseits, andererseits auf die Synthese wirkenden zu studiren. Ein solcher Versuch musste vom theoretischen Standpunkt um so interessanter erscheinen, als sich die Frage der Hauptsache nach um zwei einander chemisch sehr nahe stehende Körper dreht, denen trotz ihrer Aehnlichkeit in Constitution und chemischem Verhalten conträre Wirkung im Stoffwechsel zugeschrieben wird: der Chinasäure und der Salicylsäure. Es ist a priori nicht einzusehen, warum die Salicylsäure,[2]) die den gleichen Ausscheidungsbedingungen wie die Chinasäure[3]) unterliegt, nämlich theilweise einer Paarung mit Glycocoll, nicht ebenfalls der Harnsäuresynthese den einen Componenten, eben das Glycocoll, entziehen soll.

Es lag nahe, auch den Körper mit in den Kreis der Betrachtungen zu ziehen, von dem chemisch sich jene beiden ableiten, die Benzoesäure, ein Gedanke, der von Lewandowski z. B. auch schon ausgeführt wurde. Der Vollständigkeit halber wurde das ohnehin in Discussion stehende und auch chemisch zur selben Gruppe gehörige Tannin[4]) und die den Uebergang zu diesem bildende

1) Chinasaures Piperazin.

2) Oxybenzoesäure.

3) Hexahydrotetraoxybenzoesäure.

4) Digallussäure.

Gallussäure [1]) in ihrem Verhalten zur Harnsäureausscheidung geprüft. Das vielfach in dieser Hinsicht untersuchte Chinin wurde nicht in Untersuchung gezogen, weil es einmal als Alkaloid chemisch ein ganz anderes Verhalten zeigt, zum andern, weil von ihm feststeht, dass es eine ausgeprägte Wirkung auf den Gesammtstoffwechsel ausübt, von der eine specifische Beinflussung der Harnsäureausscheidung schwer zu trennen ist.

Meine Versuche erstreckten sich also auf die Wirkung der Benzoesäure, Gallussäure, Chinasäure, des Tannins und der Salicylsäure auf Stoffwechsel und Harnsäureausscheidung. Zu diesem Zweck wurde eine genaue Stickstoff- und Phosphorsäurebilanz aufgestellt. Letztere sollte darüber Aufschluss geben, ob eine ev. Beeinflussung der $\bar{U}$-Ausscheidung eine Theilerscheinung von Aenderungen im Nucleinstoffwechsel ist oder nicht. In der Nahrung wurde Stickstoff nach Kjeldahl und Phosphorsäure durch Verbrennen einer abgewogenen Menge mit Schwefelsäure, Neutralisiren, Fällen mit Molybdänlösung, Auflösen des Niederschlags mit Ammoniak, Wiederfällen mit Magnesiamischung, Glühen und Wägen des Niederschlags in der von Loewi (2) näher geschilderten Weise als Magnesiumpyrophosphat bestimmt. Im Harn wurde Stickstoff nach Kjeldahl, Phosphorsäure durch Titriren mit Urannitrat unter Verwendung von Cochenille als Indicator, und Harnsäure nach Ludwig-Salkowski mit Anschluss der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl bestimmt. Der Koth wurde, periodenweise durch Kohle abgegrenzt, unter Alkoholzusatz auf dem Wasserbad getrocknet und dann gemahlen. Es wurde darin Stickstoff nach Kjeldahl und Phosphorsäure wie in der Nahrung bestimmt.

Versuchsperson war ich selbst, 25 J. alt, 71 kg schwer, gesund, kräftig. Das Befinden war während beider Versuchsreihen ungestört, nur in den Salicylsäuretagen traten weiter unten beschriebene leichte Störungen ein.

Die Versuche wurden gleichzeitig mit den Stoffwechselversuchen von Herrn Dr. Loewi unternommen; die Nahrung war dieselbe wie dort.

Die Analysen ergaben:

	N	P_2O_5
Weissbrod	2,14 Proc.	0,327 Proc.
Fleisch	3,255 „	0,782 „
Butter	0,1 „	— „

1) Trioxybenzoesäure.

	N		P_2O_5	
Eier	2,19	Proc.	0,445	Proc.
Kaffee	0,047	„	0,0276	„
Bier	0,078	„	0,0767	„
Wein	0,0235	„	0,0181	„

Als Nahrung diente in der ersten Versuchsreihe: 6 Weissbrödchen (285 g Trockensubstanz), 250 g Rindslende, 125 g Butter, 5 Eier, 300 ccm Kaffee, 1,5 l Bier, 200 ccm Wein. Ein Stickstoffgleichgewicht wurde bei dieser Nahrung nicht erreicht; sie war zu reichlich bemessen und konnte zumal gegen Ende des Versuchs kaum bewältigt werden. Sie bewirkte einen Stickstoffansatz von täglich annähernd 3 g und eine allmählich von 0,5 auf 1,0 g pro die steigende Phosphorsäureretention. Dem entsprach eine Körpergewichtszunahme von 70,6 auf 71,7 kg. Immerhin unterliegt die Gesammtstickstoffausscheidung der einzelnen Perioden so geringen Schwankungen, dass man ein Urtheil über Stoffwechselbeeinflussung wohl gewinnen kann.

Tabelle I.

Tag	Einnahmen pro die		Ausgaben pro die: Urin			Koth		Summa		Bilanz		Harnsäure
	N. p. d.	P_2O_5	Menge	N	P_2O_5	N.p.d.	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	
1.			2430	13,37	3,82							0,462
2.			1920	15,47	3,34							0,403
3.	21,35	5,31	1850	16,02	3,48	1,84	1,51					0,655
4.			2000	—	—			18,41	4,97	+2,94	+0,34	—
5.			1330	16,04	3,51							0,756
6.			1910	17,64	3,40							0,739
			Mittel	16,57	3,46							0,717
7.			2075	16,45	3,40							0,420
8.	21,04	5,26	2040	16,31	3,20	2,17	1,50	18,37	4,74	+2,67	+0,52	0,588
9.			1900	15,85	3,12							0,655
	je 8 g Natr. benzoicum		Mittel	16,20	3,24							0,554
10.			1530	17,08	3,34							0,882
11.	21,17	5,28	1440	16,30	3,40	1,78	1,17	18,38	4,52	+2,79	+0,76	0,718
12.			1590	16,41	3,32							0,722
			Mittel	16,60	3,35							0,777
13.			1910	17,14	3,28							0,470
14.	21,18	5,28	2480	16,31	3,32	1,98	1,04	18,43	4,26	+2,75	+1,02	0,567
15.			2350	15,89	3,07							—
	je 8 g Gallussäure neutralis mit Natr. bicarb.		Mittel	16,45	3,22							0,512
16.	21,31	5,30	2240	16,31	3,10	1,87	0,97	18,06	4,12	+3,25	+1,18	0,651
17.			1650	16,07	3,20							0,722
			Mittel	16,19	3,15							0,687

An den Gallussäuretagen stiess die Verarbeitung des Harns auf Harnsäure auf gewisse Schwierigkeiten. Der Harn enthielt nicht weiter untersuchte Umwandlungsproducte der Gallussäure, die am Licht trotz Ansäuern des Harns mit Essigsäure, Zusatz von Chloroform und Thymol einer alsbaldigen Zersetzung anheimfielen. Der beim Entleeren schon dunkelgelbe Harn wurde am Licht braun bis schwarz und enthielt Substanzen, die wie Harnsäure bei Zusatz der ammoniakalischen Silber-Magnesiamischung ausgefällt wurden. Es wurde daher an diesen Tagen die Hopkins'sche Methode der Harnsäurebestimmung angewendet, die jedoch in Folge der Undurchsichtigkeit des Harns, sowie der schlechten Filtrirbarkeit und wegen der klebrigen Beschaffenheit des Niederschlags auch keine scharf übereinstimmenden Doppelanalysen gab. Am dritten Gallussäuretage wurden keine Harnsäureanalysen gemacht.

Die Nahrung in der zweiten Versuchsreihe wurde, um möglichst Stickstoffgleichgewicht zu erzielen, weniger reichlich bemessen. Es wurde genossen: 6 Weissbrödchen, 200 g Rindslende, 100 g Butter, 4 Eier, 300 ccm Kaffee, 0,3 l Bier, 200 ccm Wein, 1000 g kohlensaures Wasser. Trotzdem wurde, wie die Tabelle II zeigt, auch in diesem Falle kein Stickstoff- und Phosphorsäuregleichgewicht erreicht, sondern es blieben in den nicht durch Medicamente alterirten Perioden ca. 1,8 g Stickstoff und 0,2—0,4 g Phosphorsäure pro die im Körper; eine Körpergewichtszunahme während des Versuchs konnte diesmal nicht constatirt werden. Die Harnsäurebestimmung machte während dieser Versuchsreihe keinerlei Schwierigkeit. Es sei bemerkt, dass während der Salicylsäuretage bei der Bestimmung auf etwa mitgefällte Salicylsäure geprüft wurde; es wurde jedoch mit Eisenchlorid keine Färbung erhalten. Zur Vervollständigung der Bilder endlich wurde in den drei letzten Perioden in den periodenweis gesammelten Harnmengen die Gesammtschwefelsäure nach Aufkochen des Harns mit Salzsäure, Fällen mit Chlorbaryum, Glühen und Wägen des Niederschlags als schwefelsaurer Baryt bestimmt. — Tannin wurde in Dosen genommen, bei denen Darmstörungen noch nicht eintraten, ebenso Salicylsäure in unschädlichen Gaben; doch konnte am dritten Tag nach in drei Dosen genommenen 5,0 g Natrium salicylicum gegen Abend leichtes Schwindelgefühl und Ohrensausen constatirt werden.

Tabelle II.

Tag	Einnahmen pro die		Ausgaben pro die										Harnsäure
			Urin				Koth		Summa		Bilanz		
	N	P_2O_5	Menge	N	P_2O_5	SO_3	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	
1.	17,63	3,75	1480	13,78	2,56		1,65	1,07	15,71	3,66	+1,92	+0,09	0,655
2.			1700	13,89	2,34								0,588
3.			1570	13,78	2,70								0,605
4.			1830	14,45	2,76								0,571
5.			1960	14,11	2,64								0,588
			Mittel	14.06	2,59								0,588
6.	17,71	3,78	2210	14,28	2,40		1,68	0,85	15,88	3,26	+1,83	+0,52	0,530
7.			1320	14,11	2,42								0,580
8.			1620	14,22	2.42								0,588
	je 8 g acid. chin. neutralis mit Natr. bicarb.		Mittel	14,20	2,41								0,566
9.	17,78	3,79	1860	14,34	2,36		1,42	0,82	15,95	3,38	+1,83	+0,41	0,588
10.			2160	14,49	2,55								0,620
11.			2280	14,77	2,67								0,604
			Mittel	14,53	2,56								0,604
12.	17,55	3,75	2310	14,37	2,82		1,63*)	0,93*)	15,87	3,56	+1,68	+0,19	0,620
13.			1820	14,34	2,44								0,706
14.			1500	14,00	2,62								0,634
	je 3 g Tannin		Mittel	14,24	2,63								0,653
15.	17,47	3,73	1530	14,64	2,56	1,73	1,52	0,78	15,67	3,33	+1,80	+0,40	0,571
16.			—	—	—								—
17.			1220	13,66	2,54								0,617
			Mittel	14,15	2,55								0,594
18.	17,58	3,75	1750	14,67	2,30	2,61	1,71	1,04	17,05	3,49	+0,53	+0,26	0,844
19.			2230	15,47	2,39								0,882
20.			2330	15,89	2,65								0,908
	3, 4 und 5 g Natr. salicyl.		Mittel	15,34	2,45								0,878
21.	17,60	3,76	1730	15,29	2,66	2,10	1,79	1,03	16,11	3,85	+1,49	−0,09	0,512
22.			1560	14,17	3,14								0,449
23.			1830	13,50	2,66								0,613
			Mittel	14,32	2,82								0,525

Besprechung der Versuche.

1. Benzoesäure hat, wenn überhaupt, in Gaben von 8 g ihres Natronsalzes pro die eine sehr geringe herabsetzende Wirkung auf den N-Stoffwechsel. Die von Salkowski (23) und Anderen angegebenen, von Kumagava (24) in sehr exactem Stoffwechselversuch an Hunden allerdings nach relativ grösseren Gaben constatirte Stoffwechselsteigerung um 2—5 % ist hier jedenfalls nicht eingetreten. Auffallend ist, dass die Urinstickstoffzahlen während der Benzoesäuretage ständig fallen: 7. 16, 45 — 8. 16,31 — 9. 15,85

*) Nicht durch Analyse gefunden, sondern aus dem Durchschnitt aller Perioden berechnet.

— und sofort nach Aussetzen des Mittels wieder über die Norm — auf 17,08 steigen. Wenn man nach Kumagava eine darmdesinficirende, d. h. Fäulniss oder Zersetzung hemmende Wirkung der Benzoesäure annimmt, so wird es erklärlich, dass die Resorption um ein Geringes vermindert wird und statt 1,80 g Stickstoff pro die 2,17 g mit den Faeces ausgeschieden werden.

Recht bemerkenswerth ist der Einfluss der Benzoesäure auf die Harnsäureausscheidung. Bei Beginn der Wirkung des Mittels tritt eine Herabsetzung der Harnsäureausscheidung um fast die Hälfte, von 0,739 auf 0,420 ein, wie sie Lewandowski (22) in einem seiner Versuche auch schon beobachtete, aber durch Zufall bedingt glaubte; innerhalb der drei Benzoesäuretage steigt die Harnsäuretagesmenge auf den Normalwerth an. Will man eine synthetische Bildung der $\overline{U}$ annehmen, so sieht es schon hiernach nicht so aus, als ob Benzoesäure durch ihre Paarung mit Glycocoll dieser Synthese einen Componenten entzöge, denn es ist nicht einzusehen, warum diese Entziehung nicht Stand halten sollte. Dazu kommt, dass nach Aussetzen des Mittels sich besonders hohe Harnsäurezahlen, zumal am ersten Tag — 0,882 — finden. Diese nachträgliche Harnsäuremehrausscheidung von ca. 0,2 g deckt zwar das ca. 0,45 g betragende Harnsäuredeficit der Benzoesäuretage nicht, trägt aber mit dazu bei, den Eindruck einer Verzögerung der Ausscheidung zu erwecken, für die wir uns allerdings um so vergeblicher nach einer Erklärung umsehen, als Mittel, von denen man wegen ihrer chemischen Constitution und Ausscheidungsbedingungen eine ähnliche Wirkung erwarten könnte, gar nichts oder gar das Gegentheil hervorrufen. Da die P_2O_5-ausscheidung während der Benzoesäuredarreichung nicht beeinflusst wird, haben wir auch nicht Veranlassung, eine Aenderung im Umsatz der Nucleine anzunehmen, die ihrerseits Ursache der veränderten $\overline{U}$-Ausscheidung sein könnte.

2. Gallussäure hat allem Anschein nach eine der Benzoesäure analoge Wirkung. Die Stickstoffzahlen, die sich wieder auf normalen Werth eingestellt hatten, zeigen wieder ein leichtes Heruntergehen während der Gallussäuretage:

Am 13. 17,14, am 14. 16,31, am 15. 15,89.

Auch die Harnsäureausscheidung scheint durch Gallussäure ebenso beeinflusst zu werden, wie durch Benzoesäure; die beiden ermittelten Werthe: 13. 0,470 — 14. 0,567 — entsprechen genau den Zahlen der betreffenden Benzoesäuretage: 7. 0,420 — 8. 0,588 —, dagegen kann eine nachträgliche Mehrausscheidung aus meinen

Zahlen nicht ersehen werden. Indess sind aus den vorher erwähnten die Analyse betreffenden Bemerkungen die Harnsäurezahlen dieser Periode nicht unbedingt zuverlässig.

3. Chinasäure. Ganz im Gegensatz zu den Resultaten von Weiss (15—18) hatte Chinasäure (Präparat von Zimmer & Co. in Frankfurt a. M.) einen Einfluss weder auf den Stoffwechsel noch auf die Harnsäureausscheidung, oder der Unterschied ist doch so gering, dass er fast innerhalb der Fehlergrenzen, die durch die Versuchsanordnung bedingt sind, liegt. Die grösste Differenz — 5. 0,588 — 6. 0,530 — beträgt 58 mg; die Schwankungen an den Normaltagen betragen bis zu 34 mg von einem Tag zum nächsten: 3. 0,605 — 4. 0,571. Das Gesammtharnsäuredeficit während der Chinasäuretage beträgt — 0,596 als Normalwerth angenommen — 0,09 g. Es ist natürlich nicht auszuschliessen, dass beträchtlich grössere Gaben von Chinasäure einen deutlichen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung haben, bisher ist es aber nicht erwiesen.

4. Tannin hat in Gaben, die keine Darmstörung hervorrufen, — 3 g pro die — keinen Einfluss auf den Stoffwechsel und jedenfalls keine herabsetzende Wirkung auf die Harnsäureausscheidung; im Gegentheil findet sich in dieser Periode — Tag 12—14 Tabelle II — eine Harnsäuremehrausscheidung von im Ganzen ca. 0,17 g.

5. Salicylsäure. Die von Kumagava (28) angegebene Stoffwechselwirkung tritt auch in meinen Versuchen ein; die Vermehrung der Stickstoffausfuhr beträgt ca. 7 %. Auffallend ist schon in dieser Beziehung der Gegensatz zur Benzoesäurewirkung, bei der ein Fallen der Stickstoffzahlen eintritt, während hier, allerdings bei von 3 zu 4 zu 5 g steigender Dosis ein nicht unbeträchtliches Steigen dieser Werthe zu constatiren ist: — 18. 1467 — 19. 1547 — 20. 1589 —; die Gesammtmehrausscheidung beträgt ca. 3,3 g. Da die Kothstickstoffmenge dieselbe bleibt, handelt es sich nicht um eine Veränderung der Resorption, sondern um einen geringeren Stickstoffansatz des Organismus, wie sich auch aus der Bilanz ergiebt. Diese Anschauung wird noch dadurch gestützt, dass auch die Gesammtschwefelsäure im Harn deutlich eine Steigerung ihrer Ausscheidungsgrösse während der Salicylsäuretage zeigt: Tag 15.—17. pro die 1,73 g; Tag 18.—20. 2,61 g; Tag 21.—23. 2,10 g. Da keine längere Reihe von Normalwerthen ermittelt ist, kann man nicht genau feststellen, wie gross die Mehrausscheidung ist, und ob sie genau der Stickstoffausscheidung parallel geht oder erst in der Nachperiode abklingt.

Auch die P_2O_5-Ausscheidung steigt, erreicht aber ihr Maximum

erst am 2. Tage nach Aussetzen des Mittels. Die Vermehrung beträgt wie beim N etwa 7 Proc. Man muss diese nachträgliche Phosphatmehrausscheidung wohl mit der Stoffwechselwirkung der Salicylsäure in Zusammenhang bringen. Die dem N gegenüber verzögerte Ausscheidung lässt sich am ehesten durch die Annahme erklären, dass der vollständige Abbau P-haltiger Gewebe langsamer erfolgt, als der der übrigen N-haltigen Stoffe, wofür sich auch sonst in der Litteratur manche Anhaltspunkte finden lassen.

Am eigenthümlichsten ist das Verhalten der Harnsäure. Die von Bohland und seiner Schule, Schreiber und Waldvogel, ganz neuerdings von Singer (25) etc. angegebene Vermehrung der Harnsäureausscheidung kann bestätigt werden. Während eine Steigerung des Gesammtstoffwechsels um 7 Proc. eintritt, steigen die Harnsäurewerthe um 40—50 Proc. gegenüber den Normalwerthen: Normalwerth 0,596; Tag 18. 3 g. Natr. salicyl., Harnsäure 0,844 g; Tag 19. 4 g Natr. salicyl., Harnsäure 0,882 g; Tag 20. 5 g Natr. salicyl., Harnsäure 0,908 g. Die Gesammtmehrausscheidung beträgt sonach 0,846 g. Die Eigenschaft der Salicylsäure, die Resorption aus dem Darm nicht zu ändern, aber den Gesammtumsatz zu steigern, ist an sich merkwürdig genug, kann aber nicht der alleinige Grund dieser eminenten Harnsäurevermehrung sein; man muss ausser ihr noch eine ganz specifische Wirkung der Salicylsäure auf die Factoren annehmen, welche die Ausscheidungsgrösse der Harnsäure bedingen. Nach Aussetzen des Mittels tritt eine neuerdings auch von Singer (25) betonte, nicht unbeträchtliche Verminderung der Harnsäuremengen ein, die am zweiten Tage der Nachperiode ca. 20 Proc. beträgt: Tag 21. 0,512; Tag 22. 0,449; Tag 23. 0,613 g Harnsäure. Diese nachträgliche Verminderung deckt aber so wenig den vorher eingetretenen Verlust, — die Ersparniss beträgt ca. 0,25, die Mehrausgabe ca. 0,846 g — dass ich es nicht wagen möchte, die Salicylsäurewirkung allein als eine Ausschwemmung vorhanden gewesener Harnsäure zu bezeichnen. Vielleicht spart in der That, wie Singer meint, der Organismus in der Nachperiode an dem Material, von dem er unter Salicylsäurewirkung zu viel verbraucht hat.

Wir haben demnach in der Benzoesäure und Gallussäure einerseits, der Salicylsäure andererseits Mittel, die trotz ihrer nahen chemischen Verwandtschaft die Harnsäureausscheidung in conträrem Sinne beeinflussen. Weitere Schlüsse aus obigen Resultaten ziehen zu wollen, dürfte nach dem heutigen Stande unserer Kenntniss von der Entstehung und Ausscheidung der Harnsäure

verfehlt sein; doch beruht die Wirkung der Benzoesäure wohl nicht darauf, dass sie der Harnsäuresynthese einen Componenten entzieht, weil die übrigen sich ebenfalls zum Theil mit Glycocoll paarenden Säuren keine oder gar die entgegengesetzte Wirkung auf die Harnsäureausscheidung haben.

Anhang.

Beiläufig wurde der Versuch gemacht, durch Leukocytenzählung während des Gebrauchs von Natrium salicylicum eine weitere Stütze für die Horbaczewski'sche Theorie zu gewinnen. Die auf Veranlassung Bohland's von Weidner (26), Edelstein (27) und Levison, (6) ferner von Schreiber und Waldvogel (12) und Anderen nach Einnahme verschiedener Mittel vorgenommenen Leukocytenzählungen zur Prüfung auf den Zusammenhang zwischen Leukocytose und Harnsäureausscheidung können grösstentheils einen Anspruch auf stricte Beweiskraft nicht erheben. Da bekanntlich der Flüssigkeitsgehalt des Gefässsystems recht wechselt, lässt die absolute Menge der Leukocyten im Gesichtsfeld bezw. im cmm die Frage nicht entscheiden, ob eine Leukocytose eingetreten ist. Nur der Vergleich der Leukocytenzahl mit der weitaus constanteren der Erythrocyten giebt uns hier Klarheit; Zählung nur der Leukocyten ist deshalb nicht einwandsfrei. — Es wurde bei dem Versuche dieselbe Nahrung genommen wie im Versuch II; im übrigen war die Versuchsanordnung, um Verdauungsleukocytose auszuschliessen, folgende: morgens 8 Uhr eine Tasse Kaffee und ein Weissbrödchen; um 12 Uhr Blutkörperchenzählung; um 1 Uhr Mittagessen; um $6^1/_2$ Uhr Blutkörperchenzählung; um $7^1/_2$ Uhr Abendessen. Zwischen den Mahlzeiten wurde auch nichts getrunken. Als Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen wurde ermittelt

Tag	12 Uhr	$6^1/_2$ Uhr	
1.	1 : 608	—	(Am dritten Tag wurden
2.	1 : 850	1 : 635	Nachmittags 3 Uhr 4 g
3.	1 : 840	1 : 445	Natrium salicylicum
4.	1 : 1110	1 : 504	genommen.)

Die erhaltenen Verhältnisszahlen sind zu ungleichmässig, als dass irgend ein bindender Schluss möglich wäre. Die am dritten Tag nach 4 g Natrium salicylicum beobachtete Leukocytose ist ebenso am vierten Tag eingetreten, an dem keine Salicylsäure eingenommen wurde. Eine Nachwirkung der Salicylsäure kann man nicht annehmen, da sonst die Harnsäureausscheidung nicht nach Aussetzen des Mittels sogleich wie in Versuch II unter die Norm

sinken könnte. Die von Bohland (14) angenommene ungleichmässige Vertheilung der Leukocyten in den einzelnen Theilen des Gefässsystems ist vielleicht als erschwerender Umstand bei Beobachtung eines mässigen Grades von Leukocytose im menschlichen Organismus anzuschuldigen.

Nach Abschluss vorliegender Arbeit kam mir eine denselben Gegenstand behandelnde Dissertation von Förster zu Gesicht.

Förster (28) hat auf Veranlassung Weintrauds die Wirkung der Chinasäure auf die Harnsäureausscheidung untersucht. Die Zahlen seiner ersten Versuche, besonders Tabelle I und II zeigen, wie unsicher Schlüsse auf Beeinflussung der Harnsäureausscheidung sind, wenn nicht gleichmässige Nahrung gegeben wird. Bei einigem guten Willen kann man in jenen Versuchen wohl eine harnsäurevermindernde Wirkung der Präparate Urosin und Sidonal finden. Dagegen hat er in den letzten Versuchen bei Stoffwechselgleichgewicht exact die Unrichtigkeit der Weiss'schen Schlüsse nachgewiesen, was mein Versuch bestätigt.

Analytische Belege.

I. Harnanalysen.

Zur Stickstoffbestimmung wurden je 10, zur Phosphorsäurebestimmung je 100 ccm Harn verwendet. Es wurde mit $^1/_5$ Normalschwefelsäure und Natronlauge titrirt; 1 ccm Urannitratlösung entsprach 5 mg P_2O_5.

Versuch I.

Tag	Harntagesmenge aufgefüllt auf	Stickstoff. Vorlage 50,0 ccm titrirt		Harnsäure. Vorlage 20,0 ccm titrirt		Phosphorsäure titrirt	
1.	2500	31,1	30,7	17,6	18,0	15,3	15,3
2.	2000	21,7	22,1	17,7	17,5	16,8	16,6
3.	2000	21,2	21,6	16,0	16,2	17,3	17,5
4.	2000	—	—	—	—	—	—
5.	1500	11,7	11,9	14,0	14,0	23,4	23,5
6.	2000	18,3	18,7	15,6	15,7	17,0	17,1
7.	2500	26,5	26,5	18,0	18,1	13,7	13,6
8.	2500	26,6	26,8	17,3	17,1	12,5	12,3
9.	2000	21,5	21,9	16,2	16,0	15,5	15,7
10.	2000	19,4	19,6	14,9	14,6	16,6	16,8
11.	1500	11,2	11,2	14,3	14,3	22,8	22,7
12.	2000	20,5	20,9	15,8	15,6	16,6	16,6
13.	2000	19,5	19,3	16,8	17,6	16,2	16,6
14.	2500	26,6	26,8	17,0	17,6	13,3	13,4
15.	2500	27,2	27,4	—	—	12,0	12,6
16.	2500	26,6	26,8	16,8	17,0	12,3	12,5
17.	2000	21,2	21,4	15,5	15,9	16,0	16,1

Versuch II.

Tag	Harntagesmenge aufgefüllt auf	Stickstoff. Vorlage 50,0 ccm titrirt	Harnsäure. Vorlage 20,0 ccm titrirt	Phosphorsäure titrirt	
1.	2000	37,7—37,7	16,1—16,1	12,7—12,9	NB. Bei Versuch II wurden zur Stickstoffbestimmung nur je 5 ccm Harn verwendet.
2.	2000	37,5—37,7	16,6—16,4	11,7—11,7	
3.	2000	37,7—37,7	16,4—16,4	13,4—13,6	
4.	2000	37,1—37,1	16,5—16,7	13,8—13,8	
5.	2000	37,5—37,3	16,6—16,4	13,2—13,2	
6.	2500	19,4—19,8	14,9—15,0	9,5— 9,7	Von Tag 6 an wurden bei den Stickstoffbestimmungen je 20,0, bei den Harnsäurestickstoffbestimmungen je 10,0 ccm einer $^1/_5$ Normalschwefelsäure vorgelegt und dann mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge titrirt.
7.	2000	14,7—15,0	13,1—13,1	12,0—12,2	
8.	2000	14,5—14,4	12,9—13,1	12,1—12,1	
9.	2000	14,4—14,4	12,9—13,1	11,7—11,9	
10.	2500	19,4—19,2	14,2—14,0	10,2—10,2	
11.	2500	18,9—18,9	14,2—14,3	10,7—10,7	
12.	2500	19,3—19,5	14,0—14,2	11,3—11,3	
13.	2000	14,4—14,4	11,7—11,5	12,2—12,2	
14.	2000	14,9—15,1	12,3—12,6	13,1—13,1	
15.	2000	14,0—13,7	13,2—13,2	12,7—12,9	
16.	—	—	—	—	
17.	2000	15,7—15,9	12,5—12,8	12,6—12,8	
18.	2000	13,8—13,8	10,1— 9,8	11,5—11,5	
19.	2500	17,8—18,0	11,5—11,7	9,6— 9,5	
20.	2500	17,3—17,3	11,2—11,5	10,7—10,5	
21.	2000	12,6—12,8	13,8—14,0	13,3—13,3	
22.	2000	14,7—14,7	14,5—14,8	15,7—15,7	
23.	2000	15,9—15,9	12,6—12,8	13,3—13,3	

Es wurden ferner gefunden:
in 100 ccm Harn von Tag 15 und 17 a) 0,3697 und b) 0,3650 g $BaSO_4$
„ 150 „ „ „ „ 18, 19, 20 a) 0,5435 „ b) 0,5423 g „
„ 150 „ „ „ „ 21, 22, 23 a) 0,5368 „ b) 0,5420 g „

II. Kothanalysen.

Tag	Kothmenge trocken in g	Stickstoff		Phosphorsäure	
		Zur Bestimmung verwendete Kothmenge	Vorlage 50,0 ccm titrirt	Zur Bestimmung verwendete Kothmenge	In je $^1/_5$ der Kothmenge fand sich $Mg_2P_2O_7$
		Versuch I.[1]			
1—6	169	a) 1,0013 b) 1,0020	26,8 26,4	5,0246	a) 0,0432 b) 0,0407
7—9	100	a) 1,0065 b) 1,0065	26,3 26,5	5,0604	a) 0,0358 b) 0,0356
10—12	82	a) 1,0030 b) 1,0041	26,7 26,6	5,1234	a) 0,0347 b) 0,0336
13—15	91	a) 1,0012 b) 1,0046	26,8 26,5	5,0731	a) 0,0275 b) 0,0269
16—17	107	a) 1,0032 b) 1,0054	31,0 31,3	5,0756	a) 0,0212 b) 0,0220

1) In Versuch I wurde bei den Stickstoffbestimmungen mit $^1/_5$, in Versuch II mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge zurücktitrirt.

Versuch II.[1])

Tag	Kothmenge trocken in g	Stickstoff		Phosphorsäure	
		Zur Bestimmung verwendete Kothmenge	Vorlage 50,0 ccm titrirt	Zur Bestimmung verwendete Kothmenge	In je 1/5 der Kothmenge fand sich $Mg_2P_2O_7$
1—5	119	a) 1,0333 b) 1,0182	50,3 52,2	5,1181	a) 0,0705 b) 0,0732
6—8	73	a) 1,0460 b) 1,0412	48,4 48,6	5,0577	a) 0,0555 b) 0,0546
9—11	62	a) 1,0349 b) 1,0171	49,7 49,8	5,1008	a) 0,0623 b) 0,0643
12—14	—	a) — b) —	— —	—	a) — b) —
15—17	65	a) 1,0421 b) 1,0416	48,7 48,3	5,0442	a) 0,0287 b) 0,0278
18—20	75	a) 1,0257 b) 1,0408	29,7 29,3	5,0590	a) 0,0323 b) 0,0332
21—23	77	a) 1,0250 b) 1,0233	51,2 49,5	5,0446	a) 0,0320 b) 0,0309

Litteraturverzeichniss.

1. Loewi, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 44. S. 1. 1900.
2. Derselbe, ebenda. Bd. 45. S. 15. 1901.
3. Buri und Schur, Pflügers Archiv. Bd. 80. S. 241. 1900.
4. Hack, Diss. Bonn 1896.
5. Stroux, Diss. Bonn 1896.
6. Levison, Diss. Bonn 1897.
7. Dolff, Diss. Bonn 1898.
8. Daniel, Diss. Bonn 1898.
9. Bohland, Centralblatt für klin. Medicin. 1893. Nr. 3.
10. Derselbe, ebenda. 1899.
11. Derselbe, Münchener Medicin. Wochenschrift. 1899. Nr. 16. S. 507.
12. Schreiber und Waldvogel, Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie. 1899. Bd. 42. S. 69.
13. Schreiber und Zaudy, Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. 62. 1899.
14. Horbaczewski, Monatshefte für Chemie. III. 1882 und VIII. 1887.
15. Weiss, Zeitschrift für Physiolog. Chemie. Bd. 25. S. 393. 1898.
16. Derselbe, ebenda. Bd. 27. S. 216. 1899.
17. Derselbe, Berliner klin. Wochenschrift. 1899. Nr. 14.
18. Derselbe, Klin. therap. Wochenschrift. 1899. Nr. 48.
19. Löw, Journal für prakt. Chemie. Nr. 19. 1879.
20. Blumenthal und Lewin, Therapie der Gegenwart 1900. April.
21. Richter, Deutsche medicin. Wochenschrift. 1900. Nr. 29.
22. Lewandowski, Zeitschrift für klin. Medicin. 1900. Heft 3 und 4.
23. Salkowski, Virchow's Archiv. Bd. 78. S. 530. 1879.
24. Kumagava, ebenda. Bd. 113. S. 134. 1888.
25. Singer, Pflügers Archiv. Bd. 84. 1901. S. 527.
26. Weidner, Diss. Bonn 1896.
27. Edelstein, Diss. Bonn 1897.
28. Förster, Diss. inaug. Rostock 1900.

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Theorie der Alkoholnarkose.

3. Mittheilung:

Der Einfluss wechselnder Temperatur auf Wirkungsstärke und Theilungscoefficient der Narcotica.

Von

Hans Meyer.

Die von mir entwickelte Theorie der „Alkoholnarkose" lässt die Wirkungsstärke der indifferenten Narcotica unabhängig von ihren sonstigen chemischen Eigenschaften bedingt sein von dem Theilungscoefficienten, der ihre physikalische Vertheilung zwischen Wasser und gewissen fettartigen Substanzen — Gehirn- und Nervenfetten — bestimmt. Es handelt sich dabei also um die Aufstellung einer gesetzmässigen quantitativen Beziehung der Narkose zu der physikalisch chemischen Bindung beliebiger indifferenter, in den Gewebsflüssigkeiten gelöster Stoffe durch functionirende Bestandtheile lebender Zellen.[1]) Dieses Verhältniss habe ich an einer

1) Dass für vielleicht die meisten Gifte solch eine lockere physikalisch-chemische, unter Umständen leicht wieder lösbare Bindung mit den betroffenen Gewebselementen anzunehmen sei, ist seit langem ausgesprochen worden, u. a. von Buchheim (1859), Schmiedeberg (1883). Mit vergleichender Beziehung auf die nach dem Vertheilungsgesetz sich vollziehende Speicherung von im Blut circulirenden Farbstoffen durch lebende Gewebe gab Ehrlich diesem Gedanken eine bestimmtere Fassung, und später ist wiederholt von Forschern wie Hofmeister, Pohl, Dreser, Spiro auf die Bedeutung des Vertheilungsgesetzes für die Verbreitung und selective Wirkung pharmakologischer Agentien hingewiesen worden. Der Fortschritt — wenn anders ein solcher in den von mir und neuerdings von Overton gebotenen Untersuchungen zu finden ist — liegt m. E. darin, dass hier der Versuch gemacht ist, den pharmakologisch-typischen Wirkungserfolg einer unbegrenzten Reihe von Stoffen als unmittelbare Function ihres definirbaren physikalisch-chemischen Verhaltens gesetzmässig darzustellen und dadurch dem naturwissenschaftlichen Verständniss zugänglich zu machen.

grossen Reihe chemisch von einander ganz verschiedener Stoffe thatsächlich zeigen können.

Neuerdings ist die Unabhängigkeit der Wirkungsintensität von der chemischen Constitution als solcher, insbesondere bei den vier Chlormethanen von ihrem Chlorgehalt, auch von Kionka[1]) nachgewiesen worden. Eine besonders werthvolle und erfreuliche Bestätigung aber hat soeben E. Overton[2]) geliefert, der ohne Kenntniss meiner Untersuchungen, übrigens auch von andern Gesichtspunkten ausgehend, mit analogen Methoden zu Schlüssen gekommen ist, die mit den meinen identisch sind. Das umfangreiche Material seiner Versuche, das sich auf Vertreter fast aller Gruppen indifferenter organischer Stoffe sowie auf Kohlendioxyd und die schwachen organischen Basen erstreckt, liefert ein neues breites Fundament für die Theorie.

Als eine weitere Stütze kann ich nun einige Versuche anführen, die ich auf Grund folgender Ueberlegung in Gemeinschaft mit den Herren Dr. Dohrn und Nacke gemacht habe. Da sich die Vertheilung einer Substanz zwischen Wasser und Oel mit der Temperatur ändert, so müsste der Theorie entsprechend auch ihre Wirkungsintensität von der Temperatur abhängen, und zwar in gleichem Sinne.

Unsere Versuche haben die Erwartung bestätigt.

Es wurde mit 6 Stoffen, nämlich mit Salicylamid, Benzamid, Monacetin, Aethylalkohol, Chloralhydrat und Aceton an Kaulquappen in der früher beschriebenen Art experimentirt, und zwar bei 3° C und bei 30—36° C.

Behufs Erreichung der kalten Temperatur wurden die Lösungen mit den Thieren in Eiswasser gestellt. Brachte man die Thiere von der Zimmerwärme direct in die gekühlten Lösungen, so wurden ihre Bewegungen ungelenker und steifer; allmähliche Abkühlung ertrugen sie dagegen ohne Störung und zeigten selbst bei tagelangem Aufenthalt in dieser Kälte nichts Abnormes. Schlechter ertrugen sie plötzliche Erwärmung; hierbei starben die meisten Thiere nach ½—1 Stunde. Setzte man sie aber in einen Brütofen, dessen Temperatur innerhalb 2 Tagen langsam auf 35° und sogar auf 40° gebracht wurde, so starben nur wenige, die anderen blieben bis zu 8 Tagen und länger bei dieser Temperatur lebenskräftig und munter.

---

1) Zur Theorie der Narkose. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. VII. 1900.

2) Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgem. Physiologie. Jena, Fischer 1901.

Die ermittelten Schwellenwerthe, d. h. die Minimalconcentrationen, in Bruchtheilen der Normallösungen ausgedrückt, in denen noch vollständige Narkose der Kaulquappen erreicht wurde, waren die folgenden:

	bei 3^0	bei 30^0
Salicylamid	$\frac{1}{1300}$	$\frac{1}{600}$
Benzamid	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{200}$
Monacetin	$\frac{1}{90}$	$\frac{1}{70}$
Aethylalkohol	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{7}$
Chloralhydrat	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{250}$
Aceton	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{7}$

Der Temperatureinfluss auf die Wirkungsstärke zeigte sich danach bei allen 6 Substanzen deutlich, bei einzelnen, wie dem Chloralhydrat, auffallend stark, bei andern, wie namentlich dem Monacetin erheblich geringer. Bei den drei erstangeführten Stoffen wuchs mit Erhöhung der Temperatur die Wirkungsintensität — der Schwellenwerth nahm ab —, bei den drei zuletzt genannten umgekehrt. Sehr sinnfällig war die Erscheinung auch bei abwechselndem Erwärmen und Abkühlen der Thiere in der gleichen Lösung: waren sie z. B. durch $\frac{1}{250}$ normal Chloralhydrat bei 30^0 völlig betäubt, so erwachten sie einige Zeit nach dem Abkühlen vollständig, um bei erneutem Erwärmen wiederum in tiefe Narkose zu verfallen. Auch diese Thatsache spricht, wie mir scheint, unwiderlegbar für ein von der jeweiligen Lösungstension bedingte physikalische — im engeren Sinne nicht chemische — Beziehung unserer Narcotica zu den wesentlichen Zellbestandtheilen der Ganglien.

Die Bestimmung der Theilungscoefficienten bei 3 und 30^0 geschah in der Weise, dass je zwei Gemische der wässrigen Lösung des zu untersuchenden Stoffes mit dem gleichen Volum Olivenöl gleichzeitig in zwei cylindrischen Glasgefässen durch einen Rotationsschüttelapparat $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden lang durchgeschüttelt wurden. Der Apparat war so eingerichtet, dass der eine Cylinder in einem beliebig heizbaren, hier auf $30—36^0$ temperirten Luftbade, der

andere Cylinder aussen in einer mitlaufenden, watteumhüllten Eispackung rotirte.

Auf diese Weise wurden als Mittel doppelter oder mehrfacher Bestimmungen die folgenden Theilungscoefficienten gefunden:

	bei 3⁰	bei 36⁰
Salicylamid	22,232	14,002
Benzamid	0,672	0,437
Monacetin	0,099	0,066
		bei 30⁰
Aethylalkohol	0,026	0,047
Chloralhydrat	0,053	0,236
Aceton	0,146	0,235

Setzt man daneben als proportionales Maass der zugehörigen Wirkungsstärken die reciproken Werthe der oben bestimmten Grenzconcentrationen, so erhält man folgende Tafel:

	bei 3⁰		bei 30—36⁰	
	Theilungs-coefficient	Wirkungs-stärke	Theilungs-coefficient	Wirkungs-stärke
Salicylamid	22,232	1300	14,00	600
Benzamid	0,672	500	0,437	200
Monacetin	0,099	90	0,066	70
Aethylalkohol	0,026	3	0,047	7
Chloralhydrat	0,053	50	0,236	250
Aceton	0,146	3	0,235	7

Die Zusammenstellung zeigt, dass die von der Theorie geforderte gleichsinnige Aenderung von Theilungscoefficient und Wirkungsstärke unter dem Einfluss wechselnder Temperatur bei den untersuchten Stoffen ohne Ausnahme beobachtet wurde, und zwar unabhängig von der ändernden Richtung, d. h. sowohl bei einem mit steigender Temperatur wachsenden wie abnehmenden Theilungscoefficienten.

Nach aufsteigenden Theilungscoefficienten geordnet ergiebt sich aus den genannten Beobachtungen die nachstehende Reihe:

Theilungs-coefficient	Schwellenwerth in Normal-Lösung	Substanz
0,026	$\frac{1}{3}$	Alkohol bei 3°
0,047	$\frac{1}{7}$	Alkohol „ 36°
0,053	$\frac{1}{50}$	Chloral „ 3°
0,066	$\frac{1}{70}$	Monacetin „ 36°
0,093	$\frac{1}{90}$	Monacetin „ 3°
0,146	$\frac{1}{3}$	Aceton „ 3°
0,235	$\frac{1}{7}$	Aceton bei 30°
0,236	$\frac{1}{250}$	Chloral „ 30°
0,437	$\frac{1}{200}$	Benzamid „ 36°
0,672	$\frac{1}{500}$	Benzamid „ 3°
14,000	$\frac{1}{600}$	Salicylamid „ 36°
22,230	$\frac{1}{1300}$	Salicylamid „ 3°

Wiederum zeigt sich auch hier wie in meinen und Baum's früher mitgetheilten Versuchen die auffällige, der Theorie gemässe Uebereinstimmung in der Gesammtreihenfolge beider Werthe, Theilungscoefficient und reciproker Schwellenwerth), jedoch mit einer bemerkenswerthen, die unvermeidlichen Beobachtungsfehler weit überschreitenden Abweichung, nämlich in dem Verhalten des Acetons. Seinem für Wasser und Oel bestimmten Theilungscoefficienten nach wäre — im Vergleich mit den andern untersuchten Substanzen — sein Schwellenwerth zu etwa $\frac{1}{100}$ bis $\frac{1}{150}$ N. L. zu erwarten gewesen; statt dessen hat es denselben Werth wie Alkohol ($\frac{1}{3}$ bei 3° und $\frac{1}{7}$ bei 30°) und fällt somit ganz aus der Reihe.

Dies anormale Verhalten des Acetons wird man aus besonders gearteten Wahlverwandtschaften desselben zu einzelnen Bestandtheilen des Körpers und der Nervensubstanzen ableiten dürfen; in der That weicht Aceton von Aether, Chloroform, Alkohol u. s. w. z. B. darin wesentlich ab, dass es das Lecithin nur sehr wenig löst

und es aus ätherischen u. s. w. Lösungen niederschlägt, während es wie jene Cholesterin und Fette reichlich aufnimmt. Danach dürfte der Theilungscoefficient des Acetons zwischen Wasser und Lecithin bedeutend niedriger ausfallen, als der hier zwischen Wasser und Oel bestimmte, und würde vielleicht einen der Wirkungsstärke des Acetons entsprechenden normalen Werth aufweisen. Die Ausnahmestellung des Acetons kann also ebenso wenig als Argument gegen unsere Theorie der Alkoholnarkose gelten, wie die sicher vorhandenen, wenn auch weniger auffallenden Abweichungen zahlreicher anderer Körper der ganzen Gruppe; als worauf ich bereits in meiner ersten Mittheilung [1]) hingewiesen habe. Denn entscheidend für den Wirkungsgrad einer Substanz kann der Theorie nach selbstverständlich nur ihre Affinität (Lösungstension) zu denjenigen Stoffen der Zellen sein, die integrirende Bestandtheile ihres „Leistungskerns“ sind, um mit Ehrlich zu sprechen; ihre Affinität zu sonstigen etwa nur als Stütz-, Schutz-, oder Reservestoffe dienenden Zellsubstanzen wird die Zellfunction nicht unmittelbar beeinflussen können. Welches jene „Leistungsstoffe“ sind, wissen wir einstweilen nicht; aber vielleicht wird gerade die pharmakologische Untersuchung hier einen Einblick ermöglichen.

Im Uebrigen werden sich manche erst in der Gesammtreihe aller unserer Beobachtungen hervortretenden Unregelmässigkeiten und Widersprüche auf anfängliche ungenaue Bestimmungen zurückführen lassen; so ergab mir z. B. eine Nachprüfung, dass der Schwellenwerth von Monacetin bei 18^0 nicht, wie früher berechnet, $\frac{1}{20}$ N, sondern zwischen $\frac{1}{70}$ und $\frac{1}{90}$ N, der entsprechende Werth für Aethylurethan bei 18^0 nicht $\frac{1}{20}$ N, sondern $\frac{1}{40}$ bis $\frac{1}{50}$ N beträgt: Ebenso ist es nicht ausgeschlossen, dass die bisherigen Bestimmungen einzelner Theilungscoefficienten noch einer Berichtigung bedürfen.

Analytische Belege.

Die quantitative Analyse in der ursprünglichen und in der mit dem gleichen Volum Oel bei 3^0 oder 30—36^0 geschüttelten Lösung geschah für Salicylamid und Benzamid durch Bestimmung des Stickstoffs nach Kjeldahl; für Monacetin durch Titriren mit $\frac{1}{10}$ N.

1) Dieses Archiv. Bd. XLII. S. 109.

Lauge; für die drei anderen flüchtigen Substanzen durch Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung.

Auf diese Weise wurden die folgenden Werthe erhalten:

1. Salicylamid. In 10 g der wässrigen Lösung
gefunden 0,0187 } im Mittel 0,0182
0,0178
nach dem Schütteln mit Oel bei 3^0
0,0056
0,0055
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3^0
22,143 } im Mittel **22,232**
22,321
nach dem Schütteln mit Oel bei 36^0
0,0074
0,0076
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 36^0
14,324 } im Mittel **14,002**
13,684

2. Benzamid. In 10 g der wässrigen Lösung
gefunden 0,1761 } im Mittel 0,1768
0,1774
nach dem Schütteln mit Oel bei 3^0
0,1045
0,1080
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3^0
0,692 } im Mittel **0,665**
0,638
nach dem Schütteln mit Oel bei 36^0
0,1235
0,1235
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 36^0
0,4300 } im Mittel **0,4300**
0,4300

3. Monacetin. In 10,0 der bei 3^0 gesättigten wässrigen Lösung
gefunden 0,2695 } im Mittel 0,2578
0,2462
nach dem Schütteln mit Oel bei 3^0
0,2362
0,2335
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3^0
0,091 } im Mittel **0,099**
0,106
nach dem Schütteln mit Oel bei 36^0
0,2411
0,2426
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 36^0
0,069 } im Mittel **0,066**
0,063

4. Alkohol.

a) Die wässrige Lösung enthält in 10,0
0,278
nach dem Schütteln mit Oel bei 30⁰
0,267
0,266
0,260

b) Die wässrige Lösung enthält
0,398
nach dem Schütteln mit Oel bei 30⁰
0,383
0,382
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30⁰
0,045
0,045
0,070 } im Mittel 0,047
0,040
0,039

c) Die wässrige Lösung enthält in 10,0
0,278
nach dem Schütteln mit Oel bei 3⁰
0,268
0,270

d) Die wässrige Lösung enthält in 10,0
0,397
nach dem Schütteln mit Oel bei 3⁰
0,389
0,391
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3⁰
0,038
0,029 } im Mittel 0,026
0,020
0,017

5. Aceton.

a) In 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,346
nach dem Schütteln mit Oel bei 30⁰
0,271
0,276

b) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,467
nach dem Schütteln mit Oel bei 30⁰
0,386
0,387

c) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,458

nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
0,371
0,371
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°
0,277
0,253
0,207
0,207
0,234
0,234
} im Mittel 0,235

d) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,357
nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
0,309
0,306

e) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,466
nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
0,414
0,415

f) in 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,453
nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
0,392
0,393
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3°
0,156
0,169
0,128
0,125
0,155
0,154
} im Mittel 0,146

6. Chloralhydrat. In 10,0 wässriger Lösung enthalten
0,142
nach dem Schütteln mit Oel bei 30°
0,116
0,114
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 30°
0,229
0,245
} im Mittel 0,237
nach dem Schütteln mit Oel bei 3°
0,136
0,132
daraus ber. der Theilungscoefficient bei 3°
0,047
0,059
} im Mittel 0,053

XX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Vertheilung des Chloralhydrats und Acetons im Organismus.

Von

Dr. C. Archangelsky,

Assistent des pharmakologischen Instituts zu Tomsk.

In den neueren Arbeiten über Narkose treten immer deutlicher die Beziehungen der narkotischen Wirkung zu einem specifischen Bindungsvermögen des Nervengewebes für die narkotisirenden Substanzen hervor. Das Studium der Vertheilung der Narcotica innerhalb des Organismus beansprucht deshalb erhöhtes Interesse.

Verschiedene Befunde und Ueberlegungen weisen darauf hin, dass die narkotischen Substanzen nicht etwa bei einer gleichmässigen Vertheilung im Organismus an den giftempfindlichen Elementen des Centralnervensystems die hervorstechensten Functionsänderungen veranlassen, sondern dass das Nervengewebe im Vergleiche zu anderen Geweben geradezu ein besonderes Anziehungsvermögen für diese Gifte besitzt. Einzelne hierauf bezügliche Feststellungen in der Gruppe des Alkohols und Chloroforms bildeten unter anderem den Ausgangspunkt der sehr ansprechenden Theorie der Alkoholnarkose, welche Hans Meyer in jüngster Zeit aufgestellt hat. Weiterbauend auf älteren Versuchen und Ueberlegungen (v. Bibra, Hermann u. A.) hat Hans Meyer[1]), auf ein Material zahlreicher neuer und wohlfundirter Thatsachen gestützt, der Vorstellung eine feste Grundlage gegeben, dass die narkotische Wirkung in der Alkohol- und Chloroformgruppe eine Function der Affinität dieser Gifte zu den fettähnlichen Stoffen sei, die im Nervengewebe vorherrschen. In zahlreichen Versuchsreihen konnte Hans Meyer Beziehungen aufweisen, die zwischen der verhältnissmässigen

1) Hans Meyer, Zur Theorie der Alkohol-Narkose. Erste Mittheilung. Dieses Archiv. XLII. Bd. 1899.

Wirkungsstärke verschiedener Narcotica und ihren mechanischen Affinitäten einerseits zu fettähnlichen Stoffen, andrerseits zu den anderen Körperbestandtheilen, hauptsächlich also zu Wasser, bestehen. Die relativen Wirkungsstärken fast aller untersuchten Substanzen verhielten sich wie die Theilungscoefficienten, welche ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

Hans Meyer und Baum[1]) ermittelten den Theilungscoefficienten ausserhalb des Organismus in einem Gemisch von Wasser und Oel, als Vertreter fettähnlicher Substanzen. Die Wirkungsstärke der Narcotica wurde durch die Feststellung der geringsten molecularen Concentration gemessen, welche zur Narkose kleiner Versuchsthiere ausreichte, und zwar wurden diese Schwellenwerthe für den Eintritt der Wirkung an kleinen in der betreffenden Lösung schwimmenden Froschlarven oder Fischen bestimmt. Bei fast allen untersuchten Substanzen ergab sich ein auffallender Parallelismus der relativen Wirkungsstärke mit dem Theilungscoefficienten. Zu dem gleichen Resultate und damit zur Annahme causaler Beziehungen zwischen Fettlöslichkeit und narkotischer Wirkung wurde auch Overton[2]) durch ungemein gründliche Untersuchungen an Pflanzenzellen, und besonders an kleinen in der narkotisirenden Lösung schwimmenden Thierchen geführt. Overton kam dadurch unabhängig von Hans Meyer zu den gleichen Anschauungen.

Der Vergleich der Theilungscoefficienten zwischen Wasser und Oel mit der Wirkungsstärke war der einfachste Weg der Untersuchung, wenn man einen Ueberblick über die gesetzmässigen Beziehungen der Narkose und der Affinität zu fettartigen Bestandtheilen gewinnen wollte. Zur Ergänzung dieser Resultate ist aber auch ein zweiter Weg denkbar, nämlich der Vergleich der Wirkungsstärke der Narcotica an höheren Thieren mit dem Theilungscoefficienten ihrer Vertheilung zwischen Blut und Nervengewebe im Thierorganismus selbst. Dieser Weg ist jedoch ungleich complicirter und wird nur allmählich zum Ausbau der Theorie beschritten werden können. Denn ein Vergleich der Wirkungsstärke an höheren Thieren kann selbstverständlich nicht nach der Grösse der bei stomachaler oder subcutaner Einverleibung wirksamen Gaben durchgeführt werden, weil hier das Bild durch die wechselnde Schnelligkeit der Resorption,

1) Fr. Baum, Zur Theorie der Alkohol-Narkose. Zweite Mittheilung. Dieses Archiv. XLII. Bd. 1899.

2) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.

durch Umwandlung, Deponirung und Ausscheidung des Narcoticums getrübt wird. Auch die Bestimmung der eben wirksamen Giftgabe bei intravenöver Injection umgeht nur die erste der genannten Fehlerquellen, die in der verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeit liegt. Nur bei flüchtigen Giften wird an höheren Thierarten ein verwerthbarer Vergleich der Wirkungsstärke nach der Grösse der Giftconcentrationen möglich sein, da hier durch einen bestimmten Giftgehalt der Athmungsluft bekanntlich Aufnahme und Ausscheidung in ein constantes Gleichgewicht gesetzt werden können. Denselben Zustand erreichte Hans Meyer, indem er seine Versuchsthiere in einem Medium von bestimmtem Giftgehalt schwimmen liess; bei der Kleinheit der Kaulquappen konnte hierbei auch eine chemische Umwandlung der wirksamen Substanzen durch den Thierkörper in der kurzen Beobachtungszeit nicht in Betracht kommen. An höheren Thieren ist eine gleich exacte Dosirung nur bei flüchtigen Giften möglich (P. Bert, Cushny, Spenzer, Rosenfeld u. A.) und ist erst kürzlich durch Kionka[1]) zum Studium einschlägiger Fragen benutzt worden.

Bei den nicht flüchtigen Giften werden wir hingegen die relative Wirkungsstärke nicht aus der zugeführten Menge, sondern nur aus dem Giftgehalt des Blutes oder des Gehirnes erschliessen können, bei welchem ein bestimmter Grad der Narkose eintritt. Die Kenntniss dieser wirksamen Giftconcentrationen für eine grössere Reihe von Narcoticis der Alkohol- und Chloroformgruppe und ihr Vergleich mit den verschiedenen Theilungscoefficienten wird sodann auch bei höheren Versuchsthieren die Gesetzmässigkeiten erkennen lassen, welche zwischen der Wirkungsstärke narkotischer Substanzen und ihrer mechanischen Affinität zu fettartigen Stoffen besteht.

Weiterhin wird es auch von Bedeutung sein, bei ein und demselben Narcoticum den Giftgehalt des Centralnervensystems mit dem des Blutes zu vergleichen, um so den Theilungscoefficienten innerhalb des Organismus feststellen und mit jenem im Reagenzglase zwischen Oel und Wasser ermittelten in Parallele setzen zu können. Dabei ist keineswegs in allen Fällen eine vollkommene Uebereinstimmung der Theilungscoefficienten zwischen Gehirn und Blut und zwischen Oel und Wasser zu erwarten. Denn bei jener „Ausschüttelung“ der Narcotica, die das Nervengewebe aus dem Blute vornimmt, kommen ja neben dem Lösungsvermögen fettartiger Substanzen auch zahlreiche andere Bestandtheile in Betracht, die auch ihrerseits

1) L. Kionka, Archive de Pharmakodynamie. VII. 1900.

mechanische oder chemische Affinität zu den untersuchten Giften besitzen können. Wir haben deshalb in dem Organismus der höheren Versuchsthiere bei der Vertheilung der Narcotica auf ungleich complicirtere Verhältnisse zu rechnen, als in jenen Versuchsreihen an kleinen Wasserthieren, durch welche Hans Meyer und Overton der Theorie der Alkoholnarkose eine feste Grundlage gegeben haben.

Zu einer derartigen vergleichenden Betrachtung der Narcotica an höheren Thieren fehlen bisher die thatsächlichen Grundlagen. Man wird sich deshalb derzeit mit der Untersuchung begnügen müssen, in wie weit die Verhältnisse der Giftvertheilung im Einzelfalle den allgemeinsten Anforderungen der Theorie entsprechen. Es wird sich dabei im Wesentlichen um die Frage handeln, ob sich der Nachweis eines specifischen Anziehungsvermögens des Nervengewebes für narkotische Substanzen erbringen lässt. Von dieser Fragestellung gehen die folgenden Untersuchungen aus, in denen ich die Vertheilung des Chloralhydrats und Acetons im Organismus studirte.

Vor der Mittheilung der Ergebnisse seien die spärlichen bisher für die Vertheilung anderer Narcotica vorliegenden Kenntnisse kurz zusammengestellt. Es können dabei auch einige Thatsachen mit angeführt werden, welche über selective Aufnahme von nicht zur Fettreihe gehörigen Stoffen in das Nervengewebe ermittelt sind, obgleich in diesen Fällen die restituirbare Veränderung der Ganglienzellen vielleicht nicht von einer mechanischen Affinität zu fettartigen Substanzen, sondern zu anderen Bestandtheilen des Nervengewebes abhängt.

Ehrlich[1]) war wohl der Erste, welcher es versuchte, von den erörterten Gesichtspunkten aus die Vertheilungsgesetze toxischer Agentien im Körper festzustellen und die physiologischen Wirkungen mit der selectiven Aufnahme wirksamer Stoffe ins Nervengewebe in Beziehung zu bringen. Ehrlich fand bei seinen Farbstoffversuchen eine Reihe von Farbbasen und primären Farbsäuren „neurotrop“, d. h. fähig, vom Hirngrau aufgenommen zu werden; hingegen erwies sich kein Farbstoff aus der Gruppe der Sulfosäuren als neurotrop und Ehrlich stellte diese Beobachtung mit der Thatsache in Parallele, dass auch für das Centralnervensystem toxische Stoffe, wie z. B. Alkaloide, ihre Giftigkeit durch Einführung der Sulfosäuregruppe einzubüssen pflegen. Auch sie verlieren dadurch ihren neurotropen Charakter.

1) P. Ehrlich, Zur therapeutischen Bedeutung der substituirenden Schwefelsäuregruppe. Therapeutische Monatshefte. 1887. März.

Ehrlich sprach schon 1887 von einer „Ausschüttelung“ der betreffenden Substanzen durch das Nervengewebe. In völlig klarer Weise hat bald darauf Hofmeister[1]) die Bedeutung der lockeren, leicht wieder lösbaren Bindung durch mechanische Affinitäten für biologische Processe erörtert und im engsten Anschlusse an die von ihm entwickelten Vorstellungen hat dann Pohl[2]) die für die physikalisch-chemische Auffassung der Narkose grundlegende Thatsache festgestellt, dass die lockere Bindung des Chloroforms im Gehirn auf der mechanischen Affinität der fettähnlichen Substanzen (Cholesterin, Lecithin, Cerebrin u. s. w.) beruht.

Pohl untersuchte in zwei Fällen, die wir hier heranziehen können, gleichzeitig den Gehalt des Blutes und Gehirns an Chloroform. In dem einen Falle erwies sich der procentische Gehalt des Gehirns bedeutend höher, als der des Blutes (0,0418 Proc. im Gehirn und 0,015 Proc. im Blut. Versuch 31. S. 252); im zweiten Falle lag der Chloroformgehalt des Gehirns etwas unter dem des Blutes (0,036 Proc. im Gehirn gegen 0,043 Proc. im Blute. Versuch 32 S. 252). Der erste Versuch zeigt jedenfalls, dass es Stadien der Narkose geben kann, in denen das Gehirn mehr Chloroform enthält, als das zuführende Blut. Andere Organe wurden in diesen Versuchen nicht auf ihren Chloroformgehalt geprüft, so dass ein Vergleich der verschiedenen Aufspeicherung des Giftes durch verschiedene Organe nicht durchführbar ist.

In der Vertheilung des Aethers im Thierkörper, welche Frantz[3]) unter Kunkel's Leitung studirte, ist der neurotrope Charakter des Narcoticums deutlich ausgeprägt. Bei vollständiger Narkose war der Procentgehalt des Aethers im Gehirn stets beträchtlich höher, als im Blute (0,061 Proc. im Gehirn gegen 0,037 Proc. im Blute im Durchschnitt der Versuche). Weiter ist aber aus der gleichzeitigen Bestimmung in der Leber zu entnehmen, dass sich das Gehirn aus dem umspülenden Blute stärker mit Aether anzureichern vermag, als andere, und zwar keineswegs fettarme Organe; denn das Gehirn enthielt immer weit mehr Aether als die Leber, ja der Aethergehalt der Leber blieb sogar hinter dem des Blutes zurück (0,015 Proc. in der Leber gegen 0,037 Proc. im Blute), offenbar

---

1) Fr. Hofmeister, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. 6. Mittheilung. Dieses Archiv. Bd. XXVIII. 1891. S. 236.

2) J. Pohl, Ueber Aufnahme und Vertheilung des Chloroforms im thierischen Organismus. Dieses Archiv. Bd. XXVIII. 1891.

3) R. Frantz, Ueber das Verhalten des Aethers im thier. Organismus. Inaug. Dissertation Würzburg 1895.

weil das Blut nicht bloss als indifferenter Aetherträger fungirt, sondern die rothen Blutkörperchen, wie es seit Schmiedeberg[1]) vom Chloroform bekannt ist, auch Aether zu binden vermögen.

Für den Alkohol liegt schon die alte Angabe von Lallemand, Perrin und Duroy[2]) vor, dass Gehirn und Leber bei der Vertheilung des Weingeistes im Organismus weit mehr Gift enthielten, als die gleiche Menge Blut. Doch hat Schulinus[3]) gezeigt, dass diese Ergebnisse mit unzureichenden Methoden erlangt sind. Er selbst fand zwar auch im Beginn der Alkoholresorption das Gehirn etwas alkoholreicher, als das Blut, konnte aber im Ganzen doch nur ein sehr wechselndes Verhalten constatiren. Neuerdings hat Grehant[4]) diese Frage mittelst einer sorgfältig ausgearbeiteten Methode wieder aufgenommen und in einem Falle bei der Bestimmung in den Geweben eines an acuter Vergiftung verendeten Hundes im Gehirn 0,41 Proc. gefunden, während die Muskeln 0,33 Proc., Leber 0,325 Proc. und die Niere 0,39 Proc. enthielten. Damit stimmt die von Pauly und Bonne[5]) vorgenommene Untersuchung der Organe eines auf der Höhe schwerer Alkoholvergiftung Verstorbenen überein, bei der sich im Blute 0,33 Proc., in der Leber 0,21 Proc., im Gehirn aber 0,47 Proc. fanden. Jedesfalls kann demnach in gewissen Stadien der Alkoholnarkose das Gehirn reicher an Gift sein, als andere Organe.

Weiter sei dann noch das Verhalten des Broms im Organismus angeführt. Nach den eingehenden Versuchen von Fessel[6]) häuft sich dasselbe gleichfalls im Gehirn an, denn auch in der blutfreien Gehirnmasse fand sich eine nicht unbeträchtliche Menge von Brom vor, während die Leber davon frei war. Dadurch wird eine frühere Angabe von Doyon bestätigt, der im Gehirn einer Epileptischen weit mehr Bromkalium bestimmte, als in der Leber.

Der kurze Ueberblick zeigt, dass wir über die Vertheilung flüchtiger Substanzen aus der Gruppe des Alkohols und Chloroforms einige, wenn auch spärliche Kenntnisse besitzen. Wir haben die-

---

1) O. Schmiedeberg, Archiv der Heilkunde. 1867. S. 273.

2) Lallemand, Perrin u. Duroy, L'Union médicale 1859 und Gazette médicale de Paris 1861. (citirt nach Schulinus.)

3) H. Schulinus, Ueber die Vertheilung des Weingeistes im thierischen Organismus. Inaug. Dissertation Dorpat 1865 (unter Buchheim).

4) Gréhant, Comptes reud. 1899. S. 746.

5) Pauly u. Bonne, Lyon médicale 1897. Citirt nach Heffter in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. 257.

6) Fessel, Münchener medicinische Wochenschrift 1899. Nr. 39.

selben durch das Studium der Acetonvertheilung zu vervollständigen gesucht. Ueber die Vertheilung nicht flüchtiger Narcotica der Fettreihe liegen bisher keinerlei Erfahrungen vor. Ich folgte daher gerne der Anregung, die nachfolgende quantitative Bestimmung des Chloralhydrats in Blut und Geweben auszuarbeiten und mittelst derselben die Vertheilung dieses wichtigen Hypnoticums zu studiren.

Methode der Bestimmung von Chloralhydrat in Blut und Geweben.

Um das Chloralhydrat zum Zwecke quantitativer Bestimmung vorerst von zahlreichen anderen Stoffen abzutrennen, wurden Blut und Organe unter Zusatz etwa des halben bis gleichen Gewichtes 20 proc. Phosphorsäure mit Wasser destillirt. Nach 3-stündiger Destillation von 0,37 g Chloralhydrat mit 200 g Wasser war im Rückstand kein Chloralhydrat mehr nachweisbar. Aber auch bei der Destillation von Blut und Organen geht das Chloralhydrat mit den Wasserdämpfen nach 5- bis 10-stündiger Destillation so vollständig über, dass in den zuletzt überdestillirten Antheilen der empfindliche qualitative Nachweis versagt und eine zugesetzte Chloralhydratmenge sich quantitativ im Destillate wieder bestimmen lässt. Die Flüchtigkeit des Chloralhydrats mit Wasserdämpfen ist demnach zur Abscheidung von anderen nicht flüchtigen Substanzen eine genügende.

Bei der sauren Destillation wird das Chloralhydrat schon theilweise zersetzt. Abgesehen von fremden Substanzen findet sich somit Chloralhydrat neben seinen Zersetzungsproducten im Destillate vor. Nach vollständiger Spaltung mittelst Natronlauge kann es darin aus der Menge eines dieser Spaltungsproducte bestimmt werden. Auch alle bisherigen quantitativen Bestimmungsversuche gehen von einer Spaltung des Chloralhydrats aus, da es bekanntlich nicht gelingt, die Substanz selbst in Form einer gut charakterisirten Verbindung abzuscheiden. Beide Spaltungsproducte, Chloroform und Ameisensäure, sind zur quantitativen Bestimmung herangezogen worden.

Nachdem bereits Hammarsten[1]) das Chloralhydrat im Blute qualitativ dadurch sichergestellt hatte, dass er es zunächst zerlegte und nach weiterer Zersetzung des entstandenen Chloroforms Chlor nachwies, haben Vitali und Tornani[2]) die Bestimmung des

1) Hammarsten, Deutsche Klinik 1870.

2) Vitali u. Tornani, Annal. di chim. med. e farmac. IV. Citirt nach Maly's Jahresb. Bd. 15.

Chloroforms als Methode zum Nachweis des Chloralhydrats in Geweben und Blut angewandt. Auch Bongers[1]) benutzte den Nachweis der Chloroformabspaltung bei alkalischer Destillation zur Feststellung der theilweisen Ausscheidung des Chloralhydrats in den Magen. Die quantitative Bestimmung aus der Menge des abgespaltenen Chloroforms erscheint aber deshalb weniger geeignet, weil bei der Zersetzung des Chloralhydrats mit Natronlauge das entstehende Chloroform theilweise bereits weiter gespalten werden kann. Das beweisen die Beobachtungen von Desgrez und Nicloux[2]), welche bei der Spaltung des Chloralhydrats durch Alkalien neben Chloroform auch Chlor entstehen sahen, das sich als Chlornatrium in der Flüssigkeit fand.

Zum Zwecke der quantitativen Bestimmung erscheint es deshalb aussichtsvoller, von dem andern Spaltungsproducte, der Ameisensäure, auszugehen. Freilich kann man in physiologischen Versuchen die entstandene Ameisensäure nicht einfach titrimetrisch bestimmen, wie es V. Meyer und Hafft er[3]) für reines Chloralhydrat empfohlen haben. Denn nach diesen Autoren fallen die Bestimmungen erst bei Anwendung etwas grösserer Mengen genau aus. Hingegen erwies sich für den Zweck, auch die kleinsten Mengen der aus der Spaltung hervorgegangenen Ameisensäure zu ermitteln, die Scala'sche Methode[4]) der Ameisensäurebestimmung brauchbar, bei der man nach Zusatz von Sublimat das entstandene Calomel wägt. Diese Methode hat bereits Pohl[5]) für die Bestimmung der Ameisensäure im Harn und in Organen ausgearbeitet und dabei gute Resultate erzielt.

Wir haben somit im Destillate die vollständige Spaltung des Chloralhydrats in Chloroform und Ameisensäure vorgenommen und die gebildete Ameisensäure nach Scala quantitativ bestimmt.

In wässrigen Lösungen von Chloralhydrat oder in Destillaten aus denselben ergiebt diese Methode derart scharfe Resultate, wie wir sie bei der Bestimmung anorganischer Substanzen verlangen. Die Lösung einer abgewogenen Menge von Chloralhydrat wurde mit überschüssiger Normal-Natronlauge auf dem Wasserbade bis auf wenige ccm eingeengt, die Lauge dann mit Essigsäure genau neu-

1) Bongers, Ueber die Ausscheidung körperfremder Stoffe in den Magen. Dieses Archiv. Bd. XXXV.

2) Desgrez u. Nicloux, Comptes rend. de la soc. de Biologie. 1897 u. 1898

3) V. Meyer u. Haffter, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. VI. S. 600.

4) Scala, Chem. Berichte. Bd. 23. Ref. 599.

5) Pohl, Dieses Archiv. Bd. XXXI.

tralisirt. Nach Zusatz der gleichen Menge concentrirter Sublimatlösung und 4—5-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade lässt man einige Stunden stehen, filtrirt den entstandenen Calomelniederschlag auf ein gewogenes Filter, wäscht bis zur Chlorfreiheit aus, trocknet den Calomelniederschlag bis zur Gewichtsconstanz und bringt ihn zur Wägung. Durch Multiplication des gewogenen Gewichtes an Calomel mit dem Factor: 0,3510 erhält man die gefundene Menge Chloralhydrat. Die folgenden Beispiele zeigen, dass die Methode in reinen Chlorallösungen scharf übereinstimmende Werthe liefert.

	Chloralhydrat verlangt	Chloralhydrat gefunden	Differenz
1.	0,1682	0,1674	— 0,0008
2.	0,0675	0,0682	+ 0,0007
3.	0,0550	0,0535	— 0,0015

Mit dem Chloralhydrat gehen bei saurer Destillation natürlich noch andere flüchtige Körper, insbesondere Fettsäuren über, und es fragt sich, in wie weit dieselben die Bestimmung stören. Im Destillat aus Blut sind solche störende Verunreinigungen niemals in erheblichen Mengen enthalten und in dem farblosen und klaren Destillate fallen die Bestimmungen befriedigend aus. Weniger günstig verhalten sich die aus Leber und Gehirn gewonnenen Destillate. Hier gehen andere Substanzen mit über, welche nach der Behandlung mit Natronlauge beim Zusatz von Sublimat flockige Niederschläge geben, welche die Wägung des gleichzeitig entstandenen Calomelniederschlags unmöglich machen. Destillirt man aber die aus diesen Organen gewonnenen Destillate unter Zusatz von Phosphorsäure und besonders bei guter Kühlung noch einmal, so erhält man farblose und wenig getrübte Destillate, in welchen nach dem Abfiltriren einer geringen flockigen Trübung die Bestimmung der Ameisensäure nach der Zersetzung gut ausgeführt werden kann. Die Methode ist sonach auch in den Destillaten von Blut und Organen anwendbar.

Die Bestimmung des Chloralhydrats aus der abgespaltenen Ameisensäure nach der Scala'schen Methode hat aber noch die zweite Voraussetzung, dass die in normalen, von Chloralhydrat freien Geweben enthaltene Menge von Ameisensäure oder anderen bei gleicher Behandlung Sublimat reducirenden Substanzen eine so geringe ist, dass sie bei der Bestimmung vernachlässigt werden konnte. In dieser Richtung wurden neben Blut nur Gehirn und Leber geprüft. Dabei erwies sich die in 40—50 g Blut enthaltene Menge von Ameisensäure oder anderen flüchtigen Verbindungen, die

sich nach der Behandlung mit Natronlauge wie Ameisensäure verhalten, in mehreren Fällen als so gering, dass eine Wägung des erhaltenen Niederschlages unmöglich war oder nur Zehntel Milligramme ergab. Nur in einigen Versuchen, vielleicht bei stärkerer Concentration des Rückstands im Destillationskolben, stieg die Calomelmenge auf Werthe, die auf Chloralhydrat umgerechnet 2—6 mgr auf 100 Blut vortäuschen würden. Bei dem erheblichen Gehalt, den das Blut nach Chloralhydratzufuhr an dem Narcoticum zeigt, kommt diese geringe Menge, die den Chloralhydratwerth fälschlich vergrössern könnte, nicht in Betracht. Auch im Gehirn sind die nach zweimaliger Destillation aus dem Organ selbst gewonnenen Calomelniederschläge ungemein gering und übersteigen nicht 2 bis 3 mgr pro 100 Organ. In der Leber hingegen können diese Werthe etwas höher ausfallen und bis 8 mgr pro 100 betragen.

Diesen Vorversuchen entsprach das Resultat von methodischen Versuchen, in denen gewogene Mengen Chloralhydrat zu Blut und Organen zugesetzt und aus der abgespaltenen Ameisensäure in den Destillaten in genügender Uebereinstimmung wiederbestimmt werden konnten.

Methodische Versuche.

Versuch	Gewicht des Organs	Chloralhydrat zugesetzt	Chloralhydrat gefunden	Differenz	Bemerkungen
1.	43 g Blut	0,0450 g	0,0433 g	— 1,7 mg	
2.	62 „ „	0,1935 „	0,1942 „	+ 0,7 „	
3.	56 „ „	0,0954 „	0,0949 „	— 0,5 „	
4.	50 „ „	0,0540 „	0,0465 „	— 8,0 „	nur 3 Stunden destillirt!
5.	20 g Gehirn	0,0680 „	0,0688 „	+ 0,8 „	
6.	56 „ „	0,1205 „	0,1226 „	+ 2,1 „	
7.	50 g Leber	0,0540 „	0,0548 „	+ 0,8 „	
8.	58 „ „	0,0785 „	0,0828 „	+ 4,3 „	

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die Uebereinstimmung bei Zusatz zu Blut und Gehirn eine befriedigende; nur Versuch 4 zeigt eine grössere Differenz, weil hier die Zeit der Destillation nur auf 3 Stunden ausgedehnt wurde. Bei Zusatz zur Leber (8) ergiebt sich ein etwas zu grosser Fehler in Uebereinstimmung mit der grösseren Menge der aus dem Organe selbst stammenden Ameisensäure. Die aus der Leber erhaltenen Zahlen sind deshalb nur als Maximalzahlen anzusehen. Im Blute giebt die Methode, bei genügender Dauer der Destillation, recht gute Resultate; auch für Gehirn und Leber erscheint sie zur Beantwortung toxikologischer Fragen hinreichend genau.

Die in den folgenden Versuchen angewandte Bestimmung des

Chloralhydrats bestand demnach in Destillation des Chloralhydrats, Zerlegung der Substanz mit Natronlauge, Oxydation der entstandenen Ameisensäure durch Sublimat und Wägung des Calomels.

Im Einzelnen wurde wie folgt vorgegangen: Die Organe wurden mit etwa dem gleichen Gewichte 20 %iger Phosphorsäure 12 bis 20 Stunden destillirt, bis im letzten Destillate nach Zusatz von Natronlauge und Sublimat und Erhitzen der Probe auch nach längerem Stehen keine Trübung mehr entstand. Dieser qualitative Nachweis der letzten Spuren von übergegangenem Chloralhydrat oder Ameisensäure erwies sich uns als ungemein empfindlich; noch 0,00006 oder $^6/_{100}$ mg Chloralhydrat geben bei dieser Behandlung in 5 ccm Wasser noch eine sichtbare Trübung. Das Destillat muss farblos und klar sein; gelb gefärbte oder stärker getrübte Destillate müssen nochmals mit Phosphorsäure destillirt werden. Bei der Bestimmung in Gehirn und Leber ist stets eine solche zweite Destillation mit Zusatz von etwa 10 ccm 20 proc. Phosphorsäure und mit guter Kühlung nothwendig. Das Destillat wird nach dem Abfiltriren einer geringen flockigen Trübung, die sich beim Stehen meist bildet, mit 30 bis 50 ccm Normal-NaOH zersetzt, indem man auf dem heissen Wasserbade auf 20 bis 50 ccm einengt. Dann wird genau mit Essigsäure neutralisirt, wobei Kohlensäure entweicht, worauf bei der genauen Neutralisation Rücksicht zu nehmen ist. Nach dem Filtriren wird die gleiche Menge gesättigter Sublimatlösung hinzugefügt und 1 bis 2 Stunden stehen gelassen. Da in derart verdünnten Lösungen die Ameisensäure auch nach 5- bis 6-stündigem Stehen mit Sublimat in der Kälte noch keine Niederschläge entstehen lässt, so können flockige Niederschläge, die sich bei 1- bis 2stündigem Stehen schon in der Kälte häufig bilden, ohne Weiteres abfiltrirt werden. Der schwere Calomelniederschlag entsteht erst beim Erwärmen; man lässt 5 bis 6 Stunden auf dem kochenden Wasserbade stehen und einige Stunden lang erkalten. Endlich wird der Calomelniederschlag gesammelt, ausgewaschen, getrocknet und gewogen. Durch Multiplication mit dem Factor: 0,3510 erhält man die gefundene Menge Chloralhydrat.

Chloralhydratversuche.

Die Versuche wurden grössten Theils an Hunden, nur zwei Versuche an Kaninchen ausgeführt. Die mehrmalige Entnahme von Blutproben während der verschiedenen Stadien einer Vergiftung hatten zum Ziele, den Parallelismus des Giftgehalts im Blute mit der Schwere der Vergiftungssymptome zu verfolgen und so die toxikologisch und gerichtlich nicht unwichtige Frage zu beantworten, bei welchem Gehalt des Blutes an Chloralhydrat eine tiefe Narkose eintritt und von welcher Grenze an das Leben bedroht ist. Zu Ende des Versuchs wurden die Thiere in verschiedenen Stadien der Vergiftung vollständig verblutet und durch die Bestimmung in Blut, Gehirn und Leber ein Aufschluss darüber gewonnen, wie das

Narcoticum zwischen diesen Geweben vertheilt war. Dabei konnte es nicht beabsichtigt werden, einen vollständigen Ueberblick über den Verbleib des Giftes im Körper zu gewinnen; die Versuche geben vielmehr nur Aufschluss über den Giftgehalt des Blutes, des Gehirns und der Leber bei leichterer und schwerer Chloralhydratvergiftung. Bei dem gewonnenen Resultate blieb auch das Umwandlungsproduct des Chloralhydrats im Organismus, der Trichloräthylalkohol und sein Paarling, die Urochloralsäure, unberücksichtigt. Darauf konnte verzichtet werden, weil die Fragestellung vor allem Gehalt und Vertheilung des wirksamen Agens in Blut und Organen ins Auge fasste, die Urochloralsäure aber sich in den Versuchen von Külz[1]) als physiologisch unwirksam erwiesen hat.

Zunächst seien die wichtigsten Daten aus den Versuchsprotokollen im Auszug wiedergegeben.

Versuch I. Kaninchen von 2150 g erhält 3 Uhr 30 Min. 1,6 g Chloralhydrat in 50 ccm Wasser per os.

Nach 50 Min. tiefe Narkose, der Cornealreflex ist verschwunden, die Respiration ist aber noch gut. 55 Min. nach der Vergiftung wird das Thier verblutet.

Nach der Verblutung enthalten:

75,5 g	Blut	— 0,108 g	Chloralhydrat	= 0,143 Proc.
51,8 „	Leber	— 0,0136 „	„	= 0,026 „
8,0 „	Gehirn	— 0,008 „	„	= 0,10 „

Versuch II. Kaninchen von 1700 g erhält 10 Uhr 35 Min. 1,4 g Chloralhydrat in 45 ccm Wasser per os.

50 Minuten darauf wird die Respiration in tiefer Narkose ungenügend, sehr langsam. In diesem Zustand wird das Thier verblutet.

Nach der Verblutung enthalten:

47,0 g	Blut	— 0,0734 g	Chloralhydrat	= 0,156 Proc.
47,5 „	Leber	— 0,0057 „	„	= 0,019 „
7,2 „	Gehirn	— 0,086 „	„	= 0,11 „

Versuch III. Hund von 4,5 Kilo. 3 Uhr 20 Min. Einführung von 2,25 g Chloralhydrat in verdünnter Lösung per os.

Nach 50 Minuten sehr tiefe Narkose, Cornealreflex völlig verschwunden, aber noch selbstständige Athmung, die eben zu versagen droht.

Nach der Verblutung in diesem Zustande enthalten (nach Ausspülung der Organe mit NaCl-Lösung):

116 g	Blut	— 0,136 g	Chloralhydrat	= 0,11 Proc.
84 „	Leber	— 0,0039 „	„	= 0,0047 „
68 „	Gehirn	— 0,0252 „	„	= 0,039 „

Versuch IV. Hund von 8,9 Kilo. 11 Uhr 5 Min. subcutane Injection von 4,0 g Chloralhydrat in 40 ccm Wasser.

Nach einer Stunde wird das Thier zur Verblutung aufgebunden. Unmittelbar vor der Verblutung tritt Athmungsstillstand ein.

1) Külz, Pflüger's Archiv. XXVIII. Bd. 1882.

Nach der Verblutung enthalten:

144 g Blut	— 0,181 g Chloralhydrat		= 0,12 Proc.
92 „ Leber	— 0,0047 „	„	= 0,005 „
57,6 „ Gehirn	— 0,024 „	„	= 0,042 „
15,0 „ Milz	— 0 „	„	= 0 „
35,0 „ Darminhalt	— 0,059 „	„	

Versuch V. Hund von 5,9 Kilo. 3 Uhr 25 Min. bis 3 Uhr 35 Min. werden langsam 1 g Chloralhydrat in 5procentiger Lösung in die Vena jugularis injicirt. Während des langsamen Einlaufs erfolgt 3 Uhr 35 Min. Respirationsstillstand. Es wird künstliche Athmung eingeleitet und 5 Minuten nach dem Respirationsstillstand Blut entnommen.

Blut I: in 44 g Blut werden 0,053 g Chloralhydrat gefunden = 0,12 Proc.

35 Minuten nach Beendigung der intravenösen Injection athmet der Hund wieder selbstständig. Darauf Verblutung vorgenommen.

Nach der Verblutung enthalten:

43,7 g Blut II	— 0,013 g Chloralhydrat		= 0,031 Proc.
45,2 „ Leber	— 0,015 „	„	= 0,03 „
46,5 „ Gehirn	— 0,0194 „	„	= 0,042 „

Versuch VI. Hund von 7,7 Kilo. 3 Uhr 25 Min. Einführung von 3,85 g Chloralhydrat in verdünnter Lösung in den Magen.

Nach 20 Minuten tiefe Narkose, nach 30 Min. 1. Blutentnahme bei erhaltenem Cornealreflex und guter Athmung.

Blut I: in 20 g Blut werden 0,010 g Chloralhydrat gefunden = 0,05 Proc.

Nach 1 Stunde wird bei gleich tiefer Narkose eine 2. Blutentnahme vorgenommen.

Blut II: in 20,5 g Blut werden 0,0104 g Chloralhydrat gefunden = 0,05 Proc.

1½ Stunden nach der Vergiftung ist der Cornealreflex geschwunden. ½ Stunde darnach 3. Blutentnahme.

Blut III: in 30,0 g Blut werden 0,0228 g Chloralhydrat gefunden = 0,076 Proc.

2½ Stunden nach Einführung des Gifts ist der Cornealreflex wieder deutlich, es wird 4. Blutentnahme vorgenommen.

Blut IV: in 21,0 g Blut werden 0,0148 g Chloralhydrat gefunden = 0,07 Proc.

3 Stunden nach der Vergiftung beginnt das Thier zu erwachen winselt etc. etc. Das Thier wird verblutet.

Nach der Verblutung enthalten:

23 g Blut V	— 0,011 g Chloralhydrat		= 0,048 Proc.
52 „ Gehirn	— 0,035 „	„	= 0,057 „

Versuch VII. Hund von 8,9 Kilo. 3 Uhr 30 Min. subcutane Injection von 4,45 g Chloralhydrat in 45 ccm Wasser.

40 Minuten darauf wird das Thier in tiefer Narkose, aber bei selbstständiger Athmung verblutet.

Nach der Verblutung enthalten:

43,5 g Blut	— 0,0204 g	Chloralhydrat		= 0,047 Proc.
124,0 „ Leber	— 0,0422 „	„		= 0,033 „
53,0 „ Gehirn	— 0,0233 „	„		= 0,044 „
8,0 „ Rückenmark	— 0,01 „	„		= 0,12 „

Versuch VIII. Hund 6,4 Kilo. Langsamer intravenöser Einlauf von 40 ccm 5 procentiger Chloralhydratlösung (2 g) im Laufe von 3/4 Stunden; 4 Uhr 50—5 Uhr 35 Min.

Bei Beendigung des Einlaufs noch 16 Respirationen in der Minute. 2 Minuten darauf tritt Athmungsstillstand ein; es wird sogleich die 1. Blutprobe entnommen und künstliche Athmung eingeleitet.

Blut I: in 40 g Blut finden sich 0,0452 g Chloralhydrat = 0,113 Proc.

1/2 Stunde nach Beendigung der Giftzufuhr wird eine 2. Blutprobe entnommen.

Blut II: in 43,7 g Blut finden sich 0,0210 g Chloralhydrat = 0,048 Proc.

22 Minuten darnach athmet der Hund wieder selbstständig, die Reflexe sind zurückgekehrt und das Thier wird verblutet.

Nach der Verblutung enthalten:

32,9 g Blut	— 0,0115 g	Chloralhydrat	= 0,035 Proc.
129,6 „ Leber	— 0,0233 „	„	= 0,018 „
51,5 „ Gehirn	— 0,0185 „	„	= 0,036 „

Versuch IX. Hund 7,5 Kilo. Vorher 6 mg pro Kilo Morphin. Langsamer Einlauf von ca. 20 ccm 5 procentiger Chloralhydratlösung (1 g) im Laufe von 15 Minuten in die Vena jugularis. Die Carotis ist mit dem Kymographion verbunden.

Bei einer Druckherabsetzung von 120 auf 50 mm Hg ist der Cornealreflex eben verschwunden. Zu diesem Zeitpunkt 1. Blutentnahme.

Blut I: in 47,3 g Blut finden sich 0,0265 g Chloralhydrat = 0,056 Proc.

Nach weiterer langsamer Zufuhr von 8 ccm 5 proc. Chloralhydrat sistirt die Athmung nach weiteren 11 Minuten. Darauf Blutentnahme.

Blut II: in 9,5 g Blut finden sich 0,0070 g Chloralhydrat = 0,074 Proc.

Versuch X. Hund 5,3 Kilo. Einführung von 3 g Chloralhydrat per Schlundsonde. Da nach etwa 30 Minuten Erbrechen erfolgt, so ist die wirklich resorbirte Menge nicht festzustellen. In tiefer Narkose wird 1 Stunde nach der Vergiftung 1. Blutprobe entnommen unmittelbar nach dem Erlöschen des Cornealreflexes.

Blut I: in 30 g Blut finden sich 0,021 g Chloralhydrat = 0,07 Proc.

1 1/2 Stunden danach ist das Thier wieder aus der Narkose erwacht. Es wird verblutet.

Nach der Verblutung enthalten:

37 g Blut II	= 0,0074 g	Chloralhydrat	= 0,02 Proc.
104 „ Leber	= 0,0208 „	„	= 0,02 „
41,3 „ Gehirn	= 0,0083 „	„	= 0,02 „

Die wichtigsten Resultate der Versuche können in der folgenden Tabelle übersichtlich zusammengefasst werden.

Versuch	Einführung von Chloralhydrat	Zeit der Blutentnahme	Symptome zur Zeit der Blutentnahme	Chloralhydrat im Blut	Chloralhydrat im Gehirn nach der Verblutung
I. Kaninchen	0,75 pro Kilo per os	55 Min. darnach	kein Cornealreflex, athmet selbstständig	0,143 Proc.	0,10 Proc.
II. Kaninchen	0,82 pro Kilo per os	50 Min. darnach	kein Cornealreflex, athmet schlecht	0,156 „	0,11 „
III. Hund	0,5 pro Kilo per os	50 Min. darnach	sehr tiefe Narkose, Cornealreflex verschwunden, noch selbstständige Athmung	0,11 „	0,039 „
IV. Hund	0,5 pro Kilo subcutan	1 Stunde darnach	beim Eintritt des Athmungsstillstandes	0,12 „	0,042 „
V. Hund	0,17 pro Kilo intravenös	am Ende der Injection	beim Eintritt des Athmungsstillstandes	0,123 „	
		37 Min. nach d. Ende d. Injection	athmet wieder selbstständig	0,031 „	0,042 „
VI. Hund	0,5 pro Kilo per os	30 Min. nach der Einführung	volle Narkose eingetreten	0,05 „	
		60 „ „ „ „	gute Narkose	0,05 „	
		90 „ „ „ „	Cornealreflex ist verschwunden	0,076 „	
		122 „ „ „ „	Cornealreflex kehrt wieder	0,070 „	
		152 „ „ „ „	Narkose nimmt ab	0,048 „	0,057 „
VII. Hund	0,5 pro Kilo subcutan	43 Min. darnach	gute Narkose, gute Athmung	0,047 „	0,044 „
VIII. Hund	0,3 pro Kilo intravenös	am Ende der Injection	bei Eintritt des Athmungsstillstandes	0,113 „	
		1/2 Stunde später	gute Narkose, athmet selbst	0,048 „	
		22 Min. darauf	Reflexe kehren zurück	0,035 „	0,036 „
IX. Hund	0,21 pro Kilo intravenös	15 Min. nach Beginn des Einlaufs	Cornealreflex verschwindet, Blutdruck: 50 mm Hg	0,056 „	
X. Hund	? per os. Erbrechen!	1 Stunde nach der Einführung	beim Erlöschen des Cornealreflexes	0,07 „	
		1 1/2 Stunden später	wieder erwacht	0,02 „	0,02 „

Aus den Versuchen ist vor allem zu entnehmen, dass der Chloralhydratgehalt des Gehirns während einer tiefen Narkose bei der gleichen Thierart innerhalb enger Grenzen schwankt. Beim Kaninchen ist er ungleich höher, mehr als doppelt so hoch, wie beim Hunde, ein Verhalten, in dem wir wohl den Ausdruck für die geringere Empfindlichkeit des Kaninchens dem Gifte gegenüber sehen dürfen. Beim Hunde fand sich fast in allen Fällen, die während der Narkose verblutet wurden, im Gehirn eine Giftconcentration von 0,036 bis 0,044 Proc. vor; nur nach der besonders langdauernden Vergiftung in Versuch VI stieg der Chloralhydratgehalt auf 0,057 Proc. Bei einem Gehalte von 0,02 Proc. im Gehirn war das Versuchsthier in Versuch X schon wieder aus der Narkose erwacht.

Da das Centralnervensystem um so reicher an Gift sein kann, je mehr das gemeinsame Giftreservoir aller Organe, das Blut davon enthält, so hängt der Chloralhydratgehalt des Gehirns indirect von dem des Blutes ab. Für das Blut aber lässt sich durch die Entnahme mehrerer Blutproben im Verlaufe einer Vergiftung feststellen, bei welchem Giftgehalte die tiefe Narkose und die wichtigsten Symptone der Vergiftung eintreten. Bei Hunden bewegen sich nun die während tiefer, das Leben aber noch nicht bedrohender Narkose im Blut erhaltenen Werthe zwischen 0,031 bis 0,076 Proc.; im Durchschnitt beträgt der Chloralgehalt des Blutes bei tiefer Narkose somit 0,05 Proc. So finden wir in Vers. V b 0,031 Proc. und in Vers. VIII b 0,035 Proc. nach intravenöser Zufuhr, in Vers. VII 0,047 Proc. nach subcutaner Einführung während guter Narkose und bei selbstständiger Athmung. Auch bei allmählicher Resorption von 0,5 g per os war in Vers. VI a gleichfalls bei 0,05 Proc. im Blute tiefe Narkose eingetreten. Nach der langdauernden Narkose im selben Falle findet sich bei einem Gehalte von 0,048 Wiederauftreten von Schmerzäusserungen, Winseln etc. notirt. Jedenfalls scheint bei einem Gehalt unter 0,03 Proc. die Narkose unvollständig zu sein, da in Vers. X b bei 0,02 Proc. das Thier schon wieder erwacht war.

Bei einem Gehalt von 0,05 bis 0,07 Proc. Chloralhydrat im Blute schwindet bei Hunden der Cornealreflex vollständig. Gleichzeitig ist bei einem Gehalte von 0,056 Proc. der Blutdruck auf 40—50 mm Hg gesunken, wie aus Vers. IX hervorgeht. Bei dieser Giftconcentration war bei langsamer intravenöser Zufuhr auch der Cornealreflex vollständig verschwunden. Bei der Einführung des Chloralhydrats in den Magen verschwand hingegen in Vers. X der Cornealreflex erst bei 0,07 Proc. und die gleiche Grenze ergab sich

auch bei der genaueren Verfolgung dieses Symptons in Vers. VI, in welchem nach der Einführung von 0,5 g pro Kilo per os der Cornealreflex nach 90 Minuten bei 0,076 Proc. im Blute eben verschwunden war, um nach 122 Minuten bei 0,07 Proc. ganz schwach wiederaufzutreten.

Bei einem Gehalt von 0,11 bis 0,12 Proc. im Blute tritt beim Hunde der Respirationsstillstand ein. So erfolgte in Vers. IV nach subcutaner Injection von 0,5 g pro Kilo Athmungs- und bald darauf Herzstillstand bei 0,12 Proc. im Blute und auch bei langsamer intravenöser Einführung des Giftes in Vers. V und Vers. VIII wurde der Chloralgehalt im Blute zu 0,123 Proc. resp. zu 0,113 Proc bestimmt, als der Athemstillstand eben eingetreten war, während das Herz nach Einleitung künstlicher Respiration noch gut weiterschlug. Auch in Vers. III war die Athmung nach Einführung des Giftes vom Magen aus bei 0,11 Proc. ungemein langsam und vom Athemstillstand nicht mehr sehr weit entfernt. Bei einem Gehalte von 0,07 bis 0,08 Proc. geht die Athmung hingegen noch ausreichend gut vor sich (Vers. VI und X); nur in Vers. IX trat der Respirationsstillstand bei intravenöser Injection schon bei 0,074 Proc. ein, doch handelte es sich in diesem Fall um ein Thier, welches einige Stunden zuvor 6 mg Morphin pro Kilo erhalten hatte.

Wir können somit die bei der Chloralhydratnarkose im Blute von Hunden ermittelten Werthe dahin zusammenfassen, dass bei 0,03 bis 0,05 Proc. Narkose eintritt, bei 0,05 bis 0,07 Proc. der Cornealreflex verschwindet und bei etwa 0,11 bis 0,12 Proc. der Respirationsstillstand erfolgt. Bei dem gegen die Chloralnarkose ungleich resistenteren Kaninchen (Vers. I und II) geht hingegen die Athmung bei einem Gehalte von 0,14 Proc. Chloralhydrat im Blute noch gut vor sich und beginnt erst bei 0,156 Proc. zu versagen.

Vergleichen wir nun die bei der Verblutung der Versuchsthiere im Blute aufgefundenen Werthe mit dem Gehalt an Chloralhydrat, welchen das Gehirn aufweist, so lässt sich auch aus der kleinen Anzahl von 9 Versuchen, in denen Blut und Gehirn gleichzeitig untersucht wurden, einiges Bemerkenswerthe entnehmen.

In der ersten Zeit nach der Einführung grosser Gaben Chloralhydrat bleibt sowohl bei der Resorption vom Magen aus, als nach subcutaner und intravenöser Injection der Giftgehalt des Gehirns immer gegen den des Blutes zurück. Einige Zeit nach Beendigung der intravenösen Zufuhr oder bei der Abnahme des Resorptionsstroms einige Stunden nach der Einführung in den Magen sinkt aber der Chloralhydratgehalt des Blutes stärker ab, als der des Gehirns.

Dann finden wir das Gehirn relativ giftreicher. Deshalb schwanken die Gehirnwerthe in der Tabelle viel weniger, als die im Blute in verschiedenen Stadien der Vergiftung ermittelten Procentzahlen.

So ist bei den Kaninchen (Vers. I und II), welche auf der Höhe der Vergiftung verblutet wurden, das Blut weit reicher an Chloralhydrat, als das Gehirn. Auch bei den Hundeversuchen bleibt in jenen Fällen, in denen grosse Gaben rasch zugeführt wurden, das Gehirn auf der Höhe der Vergiftung hinter dem Giftgehalt des Blutes zurück. Ist aber nach Einführung der gleichen Dosis längere Zeit verstrichen, so erreicht die Giftconcentration im Gehirn jene im Blute oder übertrifft sie sogar. Es scheint also, dass im Wettbewerb der Affinitäten in Blut und Gehirn das letztere nicht so rasch im Stande ist, sich mit Chloralhydrat anzureichern; erst ein allmählicher Ausgleich lässt ein gewisses Anziehungsvermögen des Gehirns dem Narkoticum gegenüber hervortreten. Am besten geht dies aus dem Vergleiche von Vers. III und VI hervor. Beide Hunde hatten 0,5 *g* Chloralhydrat pro Kilo per os erhalten; in Vers. III erwies sich 25 Minuten nach der Einführung das Blut weit reicher an Gift, als das Gehirn. In Vers. VI aber hat sich $2^1/_2$ Stunden nach der gleichen Dosis das Verhältniss wesentlich geändert; das Gehirn enthält nunmehr mehr Chloralhydrat als das Blut. Ebenso war in Vers. V, als nach intravenöser Zufuhr einer zum Athmungsstillstand führenden Dosis 37 Minuten lang bei künstlicher Respiration gewartet wurde, bis der Hund wieder selbstständig zu athmen begann, das Nervengewebe nicht unerheblich giftreicher, als das Blut, und unter ähnlichen Verhältnissen kam in Vers. VIII der Chloralhydratgehalt des Gehirns wenigstens dem des Blutes gleich.

Der Vergleich von Blut und Gehirnzahlen führt somit zu dem Resultat, dass das Nervengewebe das Gift aus dem Blute relativ langsam anzieht, dafür aber nach dem Absinken der Giftconcentration im Blute auch länger festzuhalten vermag. Daher kann das Gehirn in gewissen Stadien der Narkose mehr Chloralhydrat enthalten als das Blut.

In ähnlicher Weise dringt nach den Versuchen von Overton[1]) das Chloralhydrat aus der Aussenflüssigkeit auch relativ langsam in Kaulquappen ein, welche in der Lösung schwimmen. Nach Ueberführung der Thierchen in reines Wasser kann aber die Narkose noch 2—3 Stunden lang bestehen bleiben. Auch bei diesen Versuchsthieren muss das Gift demnach auffallend lange in Blut oder Geweben festgehalten werden.

1) Overton, a. a. O. S. 107.

Für die Betrachtung der Frage, ob sich ein Aufspeicherungsvermögen des Nervensystems für Chloralhydrat nachweisen lässt, muss der Giftgehalt des Gehirns aber nicht bloss mit dem des Blutes sondern auch mit dem anderer Organe verglichen werden. Deshalb wurde die Bestimmung auch in der Leber ausgeführt. Die bezüglichen Zahlen seien in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Versuch №	Versuchsthier	Einführung	Giftgehalt im Blut	Giftgehalt im Gehirn	Giftgehalt in der Leber
I	Kaninchen	0,7 pro Kilo per os	0,12 Proc.	0,1 Proc.	0,026 Proc.
II	Kaninchen	0,7 pro Kilo per os	0,156 =	0,11 =	0,019 =
III	Hund	0,5 pro Kilo per os	0,11 =	0,039 =	0,0047 =
IV	Hund	0,5 pro Kilo subcutan	0,12 =	0,042 =	0,005 =
V	Hund	0,17 pro Kilo intravenös	0,031 =	0,042 =	0,030 =
VII	Hund	0,5 pro Kilo subcutan	0,047 =	0,044 =	0,033 =
VIII	Hund	0,3 pro Kilo intravenös	0,035 =	0,036 =	0,035 =
IX	Hund	? per os	0,02 =	0,02 =	0,02 =

Der Gehalt der Leber an Chloralhydrat bleibt in allen Fällen mehr oder weniger erheblich hinter dem des Gehirns zurück. Nur in Versuch VIII und IX kommt er dem Gehirnwerth gleich. Diese Zahlen sind aber nicht ohne Einschränkung für weitere Ueberlegungen verwendbar; denn, wie schon bei den methodischen Versuchen hervorgehoben wurde, sind die in der Leber erhaltenen Werthe nur als Maximalwerthe zu betrachten, da auch die von Chloralhydrat freie Leber bei der zur Bestimmung verwandten Methode Substanzen liefert, die gleich der aus dem Chloralhydrat abgespaltenen Ameisensäure Sublimat zu Calomel reduciren. Die für die Leber angeführten Zahlen können demnach unter Umständen bis um 4 bis 8 mgr pro 100 Leber zu hoch ausfallen. Keinesfalls aber sind sie zu niedrig. Man dürfte deshalb nicht fehlgehen, wenn man die niedrigeren Werthe als die richtigeren ansieht und die höheren nur als Maximalzahlen gelten lässt. Dann erscheint aber der Unterschied der Giftconcentration in den beiden Organen noch erheblicher.

Der Vergleich zwischen Gehirn und Leber spricht somit für eine specifische physikalisch-chemische Affinität des Centralnervensystems für das Narkoticum; dieselbe tritt aber bei der Vergiftung in Wettbewerb mit anderen Affinitäten im Blute. Auch für das Blut liess sich feststellen, dass das Chloralhydrat darin nicht einfach gelöst, sondern ganz analog dem Verhalten des Chloroforms und Aethers vornehmlich an die rothen Blutkörperchen gebunden ist. Nach dem Auffangen der Blutprobe in einem Salzgemisch von Kochsalz und oxalsaurem Natron und 24stündigem Absitzen fand

sich das Gift nicht gleichmässig in der oberen abgeheberten Serumschicht und den unteren Schichten vertheilt, sondern die unten stehende Serumsalzmischung, die den Blutkörperchenbrei enthielt, war ungleich reicher an Chloralhydrat.

43 g Blut eines tief chloralisirten Hundes (Vers. VII) werden mit Kochsalz-Natriumoxalatlösung auf 316 g gebracht, nach 24stündigem Stehen die oberen Serum-Salz-Schichten von der unteren Blutkörperchen-Schicht abgetrennt.

215 g Serum-Schichten entsprechen 29,9 g des angewandten Blutes und enthalten 0,0106 g Chloralhydrat = 0,032 Proc. des Blutes.

101 g Blutkörperchen-Schicht entspricht 13,6 g des angewandten Blutes und enthalten 0,098 g Chloralhydrat = 0,066 Proc. des Blutes. Nach dem Gehalte der Serum-Schichten wäre in der Blutkörperchen-Schicht nur 0,005 g zu erwarten; dieselbe ist aber doppelt so reich an Chloralhydrat.

Wir müssen also für das Chloralhydrat wie für Chloroform und Aether eine specifische Affinität von Zellbestandtheilen der rothen Blutkörper annehmen und werden dieselbe in Analogie mit jenen Fällen in den fettartigen Substanzen suchen. Nächst dem Blute müssen wir aber dem Centralnervensystem ein Bindungsvermögen für Chloralhydrat zuschreiben, weil sich das Gehirn nach längerer Dauer der Narkose als giftreicher erweist als das Blut und die Giftconcentration im Centralnervensystem stets die in der Leber übertrifft. Auch im Centralnervensystem scheint das Gift keineswegs gleichmässig vertheilt zu sein. Wenigstens enthielt in Versuch VII das Rückenmark auffallender Weise drei Mal mehr Chloralhydrat, als das Gehirn. Da aber das Rückenmark nur in diesem Falle untersucht wurde, können aus dem alleinstehenden Befunde keine weitgehenden Folgerungen gezogen werden.

Der Vergleich des Chloralhydratgehaltes in den verschiedenen Organen lässt allerdings noch einen Einwand zu. Es wäre möglich, dass die Leber dem Blute zwar nicht weniger von dem Narkoticum entnimmt, als das Gehirn, aber im Stande wäre, Chloralhydrat so rasch in Urochloralsäure umzuwandeln, dass wir nur wenig unverändertes Gift finden. Die Berechtigung dieses Einwands muss zugegeben werden; doch spricht gegen diese Deutung, dass die Leber auch unmittelbar nach intravenöser Zufuhr grosser Giftmengen sehr arm an Chloralhydrat gefunden wurde, und der Umstand, dass bei Aether und Aceton die Verhältnisse ähnlich liegen, obgleich diese Substanzen einer Umwandlung nicht unterliegen.

Versuche über die Vertheilung des Acetons.

Von den gleichen Gesichtspunkten aus prüfte ich die Vertheilung des Acetons bei der Narkose durch Inhalation des Giftes. Die geringe toxische Wirksamkeit des Acetons, von dem sich grosse Mengen im Organismus anhäufen können, ohne dass eine deletäre Wirkung auf das Centralnervensystem dem Leben ein Ende macht, lässt diese narkotische Substanz für die Versuche geeignet erscheinen. Die Narkose nach Zufuhr grösserer Acetonmengen verläuft dabei völlig nach dem Typus der Alkohol- und Chloroform-Gruppe.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen. Ich hielt dieselben in einer luftdicht schliessenden Glasglocke, durch welche mit Acetondämpfen beladene Luft hindurchgesaugt wurde, eine Anordnung, die schon Ruschhaupt[1]) in einer früheren Arbeit zur Vergiftung benützt hatte. Nach verschieden langer Zeit nach Beendigung der Vergiftung wurden die Thiere verblutet und der Acetongehalt in Blut, Gehirn und Leber bestimmt.

Die Acetonbestimmungen wurden nach der titrimetrischen Methode von Messinger ausgeführt und dabei im Einzelnen folgendermaassen verfahren:

Blut und die grob zerkleinerten Organe wurden 3 bis 5 Stunden lang mit viel Wasser destillirt und dabei das Destillat zur Vermeidung von Verlusten sorgfältig aufgefangen; ich liess die Luft aus der Vorlage noch durch ein kleines Kölbchen mit Wasser streichen, dessen Inhalt dem Destillate später zugefügt wurde. Um das Stossen bei der Destillation zu vermeiden, bewährte es sich am besten, Blut mit Zusatz einiger Tropfen Essigsäure zu destilliren; die Organe hingegen wurden unter Zusatz 30 %iger Natronlauge gekocht und destillirt. Das erste Destillat wurde jedesmal zum zweiten Male destillirt und zwar immer unter Zusatz von etwas Schwefelsäure.[2]) Im zweiten Destillate wurde sodann die Bestimmung nach Messinger ausgeführt.

Da nach den Untersuchungen von Jaksch's[3]) sich auch im normalen Blut Spuren jodoformbildender Substanz finden und derselbe Autor auch in den Destillaten von Leber, Milz und Nieren geringe Jodoformreaction nachwies, so war bei den Bestimmungen stets ein kleiner Fehler zu erwarten. Ich selbst konnte bei Einhaltung des geschilderten Verfahrens aus 40 g normaler Leber ohne

---

1) Ruschhaupt, Dieses Archiv. Bd. XLIV.
2) Vgl. Huppert, Analyse des Harns. Wiesbaden 1898. S. 763.
3) v. Jaksch, Zeitschrift f. klin. Medicin. Bd. VIII. S. 115.

Zusatz von Aceton 0,003 gr Aceton resp. jodoformbildender Substanz im Destillate finden. Da es sich in den folgenden Versuchen um die Vertheilung der recht grossen Mengen von Aceton handelt, deren Zuführung erst Narkose hervorruft, so erschien der Fehler, welchen die geringen Mengen jodoformbildender Substanz in normalen Organen verursachen, verschwindend klein. Die nach der Narkose erhaltenen Werthe bewegen sich stets in Zehntel-Procenten, ja überschreiten häufig 1/2 %, während der normale Gehalt der Organe an jodoformbildender Substanz nur Tausendstel-Procent beträgt.

Für die Brauchbarkeit der Methode zur Entscheidung der in unseren Versuchen aufgeworfenen Fragen sprechen die folgenden Kontrollversuche.

1. Versuch. 42 g frisches Katzenblut werden mit 10 Tropfen Essigsäure und 0,1164 g Aceton versetzt und zweimal mit viel Wasser destillirt.

Zugesetzt: 0,1164 g Aceton gefunden: 0,114 g
Fehler: — 2,4 mg = 2 Proc.

2. Versuch. 35 g Rindsblut werden mit 6 Tropfen Essigsäure und 0,0542 g Aceton versetzt und zweimal destillirt.

Zugesetzt: 0,0542 g Aceton gefunden: 0,055 g
Fehler: + 1,3 mg = 1,5 Proc.

3. Versuch. 72 g grob zerkleinerter Leber werden mit 10 ccm 30proc. KOH und 0,0423 g Aceton versetzt und wie oben zweimal destillirt.

Zugesetzt: 0,0423 g Aceton gefunden: 0,044 g
Fehler: + 1,7 mg = 5 Proc.

4. Versuch. 30 g Gehirnbrei werden mit 10 ccm 30procentiger KOH + 0,0725 g Aceton versetzt und zweimal mit Wasser destillirt.

Zugesetzt: 0,0725 g Aceton gefunden: 0,0708 g
Fehler: — 1,7 mg = 2,3 Proc.

Ueber die Vertheilung des Acetons nach der Narkose durch Inhalation des Gifts liegt schon eine gelegentliche Angabe von v. Jaksch vor. v. Jaksch[1]) studirte die Symptome acuter Acetonvergiftung an Katzen und bestimmte in zwei Fällen den Acetongehalt in den Organen der nach der Inhalation verstorbenen Thiere. Die Versuchsthiere wurden hier nicht verblutet; da das Blut viel Aceton enthält, so mussten die blutreichen Organe auch reich an Aceton erscheinen. Dennoch ergaben die Bestimmungen in beiden Fällen das bemerkenswerthe Resultat, dass das Gehirn, also ein relativ blutarmes Organ, die stärkste Giftconcentration aufwies. In dem einen Falle übertrifft allerdings der Acetongehalt des Gehirns den der Leber nur wenig (0,16 % im Gehirn, 0,15 % in

1) v. Jaksch, Zeitschrift f. klinische Medicin. Bd. X. 1885.

der Leber, 0,12 % in der Niere, 0,09 % in der Lunge); im zweiten Falle jedoch ist das Aceton in den übrigen Organen ziemlich gleichmässig vertheilt und nur das Gehirn ist auffallend acetonreicher (0,61 % im Gehirn, 0,1 % in der Leber, 0,115 % in der Lunge, 0,1 % in der Niere).

Die von mir angestellten Versuche über die Vertheilung des Acetons lassen sich in Form einer Tabelle wiedergeben.

Versuch	Gewicht des Thieres	Dauer der Einwirkung von Acetondämpfen	Wann verblutet und in welchem Grad der Narkose?	Aceton in Procenten		
				im Blut	im Gehirn	in der Leber
I	1200 g	1 Stunde	15 Min. darnach in schwacher Narkose verblutet	Best. a) 0,33 Proc Best. b) 0,32 "	0,75 Proc.	0,17 Proc.
II	1930 "	2 Stunden	30 Min. darnach in mässiger Narkose verblutet (Reflexe erhalten)	Best. a) 0,37 " Best. b) 0,35 "	0,62 "	0,26 "
III	1830 "	$4\frac{1}{2}$ Stunden	20 Min. darnach in tiefer Narkose verblutet	Best. a) 0,53 " Best. b) 0,49 "	0,74 "	0,66 "
IV	1170 "	$4\frac{1}{2}$ Stunden	1 Stunde darnach noch in tiefer Narkose verblutet	0,83 "	0,94 "	0,78 "
V	1150 "	$1\frac{1}{2}$ Stunden	$2\frac{1}{2}$ Stunden darnach nach dem Erwachen verblutet	0,23 "	0,38 "	0,19 "

Bei der gewählten Versuchsanordnung war der Acetongehalt der Organe und parallel damit die Schwere der Vergiftung im Momente der Verblutung abhängig von der Aufnahme des Giftes bei der Inhalation, also von dem Partiardruck der Acetondämpfe in der Glocke und der Dauer des Aufenthalts in derselben, und andrerseits von der Zeit, welche seit der Entfernung der Thiere aus der Acetonatmosphäre bis zur Verblutung verstrich und der Ausscheidung des Giftes während derselben. Dabei war bei der geringen Giftwirkung des Acetons eine länger dauernde Zufuhr reichlicher Acetondämpfe erforderlich, um tiefe Narkose herbeizuführen; auch geht bei kurzdauernder Einwirkung die Ausscheidung so rasch von statten, dass die Thiere verhältnissmässig bald wieder aus der Narkose erwachen, nach längerem Aufenthalt in der Glocke dauert die Narkose aber noch stundenlang an.

In Uebereinstimmung mit dieser schwachen narkotischen Wirkung steht die Höhe des Acetongehaltes, bis zu der das Gift im Gehirn aufgespeichert werden muss, ehe tiefe Narkose eintritt. Bei einem Gehalt von 0,23 % Aceton war das Kaninchen in Versuch V schon wieder erwacht; tiefe Narkose fand sich erst von 0,5 Proc. an. Für das Studium der Vertheilung ist diese Anhäufung relativ grosser und daher gut bestimmbarer Mengen günstig. Neben dem Gehirn

wurden Blut und Leber verschieden lange Zeit nach der Entfernung der Thiere aus der Acetonathmosphäre auf ihren Acetongehalt untersucht. Aus der Tabelle der Versuche geht hervor, dass sich die neurotrope Natur des Narcoticums sehr deutlich in der Vertheilung ausspricht. Das Gehirn enthält in allen Fällen mehr Aceton, als das Blut, und zwar ist bei schwacher Narkose die Differenz der Procentgehalte eine grössere, als in tiefer Vergiftung. Im Wettbewerb der Affinitäten zieht das Centralnervensystem das Gift somit stärker an. So ist das Gehirn in Versuch I bei schwacher, nicht bis zum Verschwinden der Reflexe fortgesetzter Narkose fast doppelt so acetonreich, als das Blut, während die Differenz in sehr tiefer Narkose (Versuch III und IV) eine weit geringere ist. Klingt die Giftwirkung bei der Ausscheidung des Acetons wieder ab, so verschwindet das Gift aus dem Blute schneller, als aus dem Gehirn, so dass bei der Erholung aus sehr tiefer Narkose in Versuch V der Acetongehalt des Gehirns den des Blutes wieder weit übertrifft. Das Centralnervensystem hält das Narcoticum demnach auch länger fest.

Diese Resultate werden durch einen Vergleich von Gehirn und Leber ergänzt. In allen Fällen ist das Gehirn auch giftreicher, als die Leber, ja der Acetongehalt der Leber bleibt sogar meist hinter dem des Blutes etwas zurück; nur in Versuch III ist er höher. Vor allem aber sinkt die Giftconcentration in der Leber beim Abklingen der Vergiftung zugleich mit der Ausscheidung des Acetons aus dem Blute; die Leber hält dar Gift nicht zurück, wie dies das Gehirn vermag.

Die Affinität des Centralnervensystems zu der narkotischen Substanz tritt demnach bei der Acetonvergiftung ungemein deutlich hervor. Dass wir dieses Bindungsvermögen in einer mechanischen Affinität der fettartigen Substanzen zum Gifte suchen müssen, geht daraus hervor, dass auch die Vertheilung des Acetons zwischen Serum und Blutkörperchen im Blute den gleichen Gesetzen folgt, wie die des Chloroforms, Aethers und Chloralhydrats. Wurde das Blut in einer Mischung von Kochsalz- und Natriumoxalatlösung aufgefangen und 24 Stunden stehen gelassen, so dass sich die oberen Schichten der reinen Serum-Salz-Mischung von der unteren Schicht gut abheben liessen, welche die Blutkörperchen enthielt, so erwies sich die Blutkörperchenschicht als procentisch reicher an Aceton, als die abgehobenen Serumschichten. Das Aceton circulirt demnach im Blute nicht gleichmässig vertheilt, sondern ist wie das Chloroform vornehmlich an die rothen Blutkörperchen gebunden.

Ein Versuchsbeispiel möge dieses Verhalten illustriren.

In Versuch V wurde das bei der Verblutung entnommene Blut in 2 Portionen getheilt.

In 26,1 g Blut (Probe I) werden 0,097 g Aceton = 0,37 Proc. gefunden.

29,2 g Blut (Probe II) werden mit 200 ccm NaCl-Lösung und 4 ccm Natriumoxalat-Lösung versetzt und die oberen Serum-Salzschichten nach 24 Stunden von der Blutkörperchenschicht abgetrennt.

Die oberen Serumschichten entsprechen 25,2 g des angewandten Blutes und enthalten 0,073 g Aceton = 0,29 Proc.

Die Blutkörperchenschicht entspricht 4,0 g des angewandten Blutes und enthält 0,028 g Aceton = 0,76 Proc.

Nach dem Gehalte der Serumschichten wäre in der Blutkörperchenschicht nur 0,012 g Aceton zu erwarten, dieselbe ist aber mehr als doppelt so reich an Aceton.

Die mitgetheilten Untersuchungen sind keineswegs ausreichend, um einen vollständigen Einblick in die Vertheilungsgesetze von Chloralhydrat und Aceton in den verschiedenen Stadien ihrer Wirkung zu gestatten. Dennoch ergeben sie Anhaltspunkte für die Annahme eines specifischen Bindungsvermögens des Centralnervensystems für beide Gifte. Beim Aceton spricht sich diese Affinität darin aus, dass das Gehirn mehr von dem Narcoticum enthält, als Blut und Leber, und das Gift auch während seiner Ausscheidung aus dem Blute länger festhält. Das Chloralhydrat dringt zwar nur langsam aus dem Blut in das Centralnervensystem ein, wird aber gleichfalls stärker in demselben festgehalten und häuft sich daselbst in grösserer Concentration an, als in der Leber.

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle.

Ueber die Resorption des Mangans.

In Gemeinschaft mit Dr. Franz Schreiber mitgetheilt
von
Erich Harnack.

Die Frage nach der Resorption des Mangans ist vielfach und vielleicht nicht ohne Berechtigung mit der der Eisenresorption verknüpft worden, indem man von dem Verhalten des einen Metalles auf das des anderen, chemisch nahe verwandten schloss. Die Wandlungen, welche die Anschauungen betreffs der Eisenresorption etwa in dem letzten Vierteljahrhundert durchgemacht haben, sind bekannt und bedürfen hier keiner ausführlichen Recapitulation. Nachdem Bidder und Schmidt[1]) für das resorbirte Nahrungseisen, Buchheim und A. Mayer[2]) für intravenös beigebrachte Eisenpräparate die Darmwand als den wichtigsten Ort der Eisenausscheidung erkannt hatten, wurde nichtsdestoweniger seit den 70er und 80er Jahren aus der Thatsache, dass von dem per os in anorganischer Form beigebrachten Eisen sich der grösste Theil in den Fäcalmassen wiederfand, der Schluss gezogen, dass das Eisen in dieser Gestalt vom intacten Magen-Darm aus überhaupt nicht resorbirt würde. Die Nichtresorbirbarkeit solchen Eisens galt nun bei zahlreichen Vertretern der physiologischen Chemie und Pharmakologie geradezu als Axiom, und um die nicht wegzuleugnenden klinischen Erfahrungsthatsachen mit jener Ansicht in Einklang zu bringen, wurden geistreiche Theorien aufgestellt, über die die Mehrzahl der

---

1) Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852. S. 411.

2) A. Mayer, de ratione qua ferrum mutatur in corpore. Diss. Dorpat. 1850.

Kliniker freilich die Köpfe schüttelte. Da erfolgte um die Mitte der 90er Jahre der Umschlag: durch die Untersuchungen von Macallum,[1] Gaule,[2] Kunkel,[3] Hochhaus und Quincke,[4] Honigmann,[5] Hofmann[6]) u. A. wurde die Resorption der gewöhnlichen pharmaceutischen Eisenpräparate durch den Dünndarm, speciell das Duodenum, und die Wiederausscheidung durch die Darmwand bewiesen. Nachdem schliesslich auch Bunge, wie aus der Arbeit eines seiner Schüler[7]) hervorgeht, aus einem Saulus ein Paulus geworden, darf die Frage soweit als erledigt angesehen werden.

Versagen kann ich es mir aber nicht, hier darauf hinzuweisen, was ich selbst bereits im Jahre 1883 zur Frage der Eisenresorption und Eisenwirkung geäussert habe. In dem von mir bearbeiteten Lehrbuche[8]) finden sich die folgenden Sätze: „Es ist möglich, dass eine grössere Menge von Eisen von dem Darm aus in das Blut übergeführt, aber schon in kurzer Zeit durch den Darmkanal wieder ausgeschieden wird.“ — „Man darf vielleicht sagen, dass die arzneiliche Wirkung des Eisens mit der Thatsache, dass letzteres ein normaler Bestandtheil der rothen Blutkörperchen ist, direct gar nichts zu thun hat.“ — „Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse erscheint es am wahrscheinlichsten, dass das Eisen in therapeutischen Dosen auf das Gewebe gewisser Organe, welche für die Blutbildung von Bedeutung sind, . . . einwirkt und dadurch den Stoffwechsel und die Function derselben begünstigt etc.“

Diese meine Auffassung hat später, insbesondere durch die Untersuchungen von Hofmann[9]), eine vollständige Bestätigung gefunden. Hofmann wies nach, dass dem Eisen als solchem eine die physiologische Thätigkeit des Knochenmarkes stimulirende, die Heranreifung der in ihm producirten Jugendformen zu kernlosen, in die Circulation eintretenden Erythrocyten beschleunigende Wirkung

1) Macallum, Journal of Physiolog. XVI. 3 und 4. 1894.
2) Gaule, Deutsche medicin. Wochenschrift 1896. Nr. 19 und 24.
3) Kunkel, Pflüger's Archiv. Bd. 50. 1891. S. 1. — Bd. 61. 1895. S. 595.
4) Hochhaus und Quincke, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37. 1896. S. 159.
5) Honigmann, Archiv f. Verdauungskrankheiten. Bd. II. S. 296. 1896.
6) Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. 151. 1898. S. 488.
7) Abderhalden, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 39. 1900. S. 193.
8) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittel etc. 1883. S. 457, 459, 460. — Vgl. auch Münchener med. Wochenschrift 1894. S. 876.
9) Hofmann, Virchow's Archiv. Bd. 160. 1900. S. 235. — Münchener medicin. Wochenschrift 1899. Nr. 29.

zukommt. Dabei ergab es sich zugleich, dass die modernen organischen Eisenpräparate gegenüber den altbewährten anorganischen meist überflüssig, die zeitweilig über Gebühr gerühmten arzneilichen Blutfarbstoffderivate sogar irrationell sind, weil die Resorption und damit die Eisenwirkung im Allgemeinen um so intensiver sind, je metallreicher das betreffende Präparat ist.

Für das dem Eisen so verwandte Mangan ist ein ähnliches Verhalten, nämlich dass das Metall im Dünndarm aufgenommen und durch die Wandung des unteren Darmabschnittes wieder ausgeschieden wird, von vornherein wahrscheinlich. Die Behauptung von Laschkewitsch[1]), dass der Unterschied in der physiologischen Wirkung des Eisens und Mangans enorm sei, bezieht sich auf die Details der Wirkung des resorbirten Metalls vom Blut aus und hat mit der hier vorliegenden Frage zunächst nichts zu thun. Dass für das ins Blut gelangte Mangan der Intestinaltract die Hauptausscheidungsstätte bildet, darf als sicher erwiesen gelten. Kobert[2]) wies das Metall nach subcutaner Injection im Erbrochenen und im Darminhalt nach. Cahn[3]) fand bereits kurze Zeit nach der Injection eines Mangandoppelsalzes in eine Vene das Metall in bedeutender Menge im Inhalt des Magens und Darms, sowie in der Wandung des letzteren. Die Erfahrungen anderer Beobachter[4]) stimmen hiermit überein. In Bezug auf die Resorption aber des innerlich eingeführten Mangans gelangten dieselben Autoren zu der Meinung, die der damals verbreiteten Anschauung betreffs des Eisens entsprach, nämlich dass dieselbe bei intacter Schleimhaut des Magens und Darmes so gut wie Null sei. Nachdem nun in der Eisenfrage die Wandlung der Anschauungen eingetreten, schien es uns geboten, zuvörderst die Frage nochmals in Angriff zu nehmen, ob und in welchem Umfange eine Resorption des Mangans vom Darme aus bei intacter Schleimhaut stattfindet.

Die älteren Versuche, wie sie von Gmelin[5]), Orfila[6]), Hünefeld und Wibmer[7]) angestellt wurden, können als beweiskräftig

1) Laschkewitsch, Medicin. Centralblatt 1866. S. 369.

2) Kobert, Archiv f. experim. Patholog. u. Pharmakol. Bd. 16. S. 361.

3) Cahn, ebenda. Bd. 18. S. 129.

4) Vgl. z. B. Marti, Beiträge z. Lehre von den Metallvergiftungen. Diss. Bern. 1883.

5) Gmelin, nach Wibmer: Die Wirkung der Arzneimittel u. Gifte. Bd. III. 1837. S. 270.

6) Orfila, traité des poisons, 3. Aufl. Paris 1826. Bd. I. S. 666.

7) Hünefeld u. Wibmer, Buchner's Repertor. d. Pharmacie. Bd. 39. 1831. S. 81 f.

nicht angesehen werden; denn es gelang ihnen, durch Einführung einfacher Manganverbindungen in den Magen Erscheinungen von Allgemeinvergiftung nur dann zu erzeugen, wenn eine einmalige sehr grosse Dose beigebracht wurde, die bereits Aetzungserscheinungen an der Magen-Darmschleimhaut hervorrief. Dagegen gab Wibmer einem Kaninchen lange Zeit kohlensaures Mangan, ohne dass das Thier in seinem Befinden Störungen erlitten hätte. Nachdem es im Ganzen ca. drei Drachmen (= ca. 12,0 g) genommen haben mochte, wurde es getödtet. Die Organe erwiesen sich als völlig gesund, und es glückte nicht, das Mangan in denselben nachzuweisen. Andererseits wurde über eine chronische gewerbliche Manganvergiftung (durch Braunsteinstaub), und zwar von Couper[1]) berichtet, bei der namentlich hochgradige Muskelschwäche zur Beobachtung kam; aber selbst wenn es sich wirklich um eine Manganvergiftung gehandelt hat, so ist dabei der Intestinaltrakt sicherlich nicht die einzige Aufnahmestelle gewesen. In arzneilicher Hinsicht wurden einfache Mangansalze in recht beträchtlichen Dosen theils als Emetica und Laxantien, theils aber auch bei Skrofulose, Syphilis, Skorbut, Hautleiden, Bleichsucht etc. innerlich angewendet, freilich nicht mit genügend sicherem Erfolge. Von dieser ganzen Therapie ist heutzutage nur noch die Anwendung des Mangans in kleinen Mengen, combinirt mit dem Eisen in grösseren Quantitäten (gegen Chlorose etc.) übrig geblieben.

Unter den später ausgeführten Untersuchungen ist zunächst die von Wichert[2]) zu nennen, der einer Katze 1,5 g Manganvitriol in den Magen brachte, das Thier 6 Stunden darauf tödtete und das Metall in der Galle nachweisen konnte. Die früher vielfach, z. B. von Hannon, Weidenbusch u. A. vertretene Anschauung, dass das Mangan ein normaler Bestandtheil des Organismus sei, hat sich nicht aufrecht erhalten lassen.

Später hat Kobert (l. c.) den Versuch von Wibmer wiederholt, jedoch mit Anwendung eines Mangandoppelsalzes, von dem ein Kaninchen binnen 3 Monaten in steigenden Dosen soviel erhielt, dass schliesslich in toto 15 g MnO verbraucht worden waren. Das nach dieser Zeit getödtete Thier erwies sich als völlig gesund, und es konnte bei der chemischen Untersuchung kein Mangan in den inneren

1) Couper, Journal de Chimie méd. Mai 1837. Repertor. d. Pharm. Bd. 61. 1837. S. 258.

2) Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat. 1860.

Organen nachgewiesen werden, woraus Kobert den Schluss zog, dass eine Aufnahme des Mangans vom Magen und Darm aus gar nicht oder so gut wie nicht statthat.

Bei ähnlichen, aber immer nur auf wenige Tage ausgedehnten Fütterungsversuchen an Kaninchen vermochte Cahn (l. c.) im besten Falle nur Spuren von Mangan in den inneren Organen, sowie in der Darmwand nachzuweisen. Auch er gelangt zu dem Schlusse, dass von dem intacten Darm aus eine Resorption des in passender Weise applicirten Mangans in irgendwie erheblicher Menge nicht stattfinde.

Als Methode zum qualitativen Nachweise des Mangans diente die durch Schmelzen der Organasche mit Soda und Salpeter eintretende Grünfärbung der Schmelze (Bildung von Mangansäure). Cahn bezeichnet diese Reaction auf Mangan als die schärfere im Vergleich mit der Violettfärbung, die beim Kochen mit Bleihyperoxyd und Salpetersäure durch Bildung von Permanganat eintritt.[1]) Ich vermag dem nicht beizustimmen und kann auch keinen Grund dafür einsehen. Wir haben uns stets der letzteren, der Permanganatmethode, für den qualitativen Nachweis bedient und müssen ihr den Vorzug geben. Einmal geht die erstere Methode, das Schmelzen der Organasche mit Soda und Salpeter, dabei ohnehin voraus; man ist also stets in der Lage, vergleichen zu können, und wir haben uns wiederholt davon überzeugt, dass die Schmelze nicht grünlich erschien, aber beim Weiteroxydiren mit Bleihyperoxyd und Salpetersäure sich doch die Anwesenheit von Mangan herausstellte. Die Permanganatprobe übertrifft also die Mangansäureprobe an Schärfe. Zweitens hat man den grossen Vortheil, die etwa erhaltene Färbung objectiv mit Hilfe des Spektroskops prüfen zu können. Die Permanganatlösungen geben ein Spektrum von 5 Streifen, die zwischen den Linien D und F, also in dem hellsten Theile des Spektrums gelegen sind. Der erste Streifen liegt auf der Grenze vom Orange und Gelb nahe der D-Linie. Der zweite liegt im Gelb zwischen den

1) Diese Methode des Mangannachweises rührt nicht, wie häufig angegeben wird, von Hoppe-Seyler, sondern bereits von Forchhammer (1820) und von Crum her (vgl. Gmelin-Kraut-Hilger, Handbuch der anorgan. Chemie II. 2 1897. S. 436 u. 459). Hoppe-Seyler's Verdienst dabei ist, gezeigt zu haben, und zwar auf spektralanalytischem Wege, dass die violettrothe Färbung in der That von der Uebermangansäure und nicht von salpetersaurem Manganoxyd (H. Rose) herrührt. Er stellte auch die Schärfe der Methode fest, um deren Erforschung und Verbesserung sich übrigens auch Volhard Verdienste erworben hat.

Linien D und E, der dritte im Grün zwischen E und F, sehr nahe der ersteren. Der vierte liegt gleichfalls im Grün, der fünfte im Hellblau, unweit der F-Linie. Dieser letztere ist der schwächste Streifen. Der stärkste ist der zweite, darnach folgen der dritte, der vierte, der erste und schliesslich der fünfte. Der zweite Streifen erscheint schon bei einer Concentration von 1 : 250 000. Bei Lösungen von 1 : 10 000 sind alle Streifen sichtbar. Bei einer Concentration von 1 : 4000 rücken die drei mittleren Streifen zu einem breiten Schattenbande zusammen, von dem die beiden äusseren getrennt sichtbar sind. Die Sichtbarkeit der Färbung wird durch die Schärfe der Spektralreaction übertroffen, namentlich wenn durch die Gegenwart von Oxyden anderer Metalle, z. B. des Eisens, die Färbung verdeckt wird.[1])

Bei unseren Untersuchungen ergaben sich meist recht verdünnte Lösungen. Wir sahen deshalb in der Regel nur den zweiten, dritten und vierten, manchmal auch den ersten, einige Male jedoch nur den zweiten und dritten Absorptionsstreifen.

Allerdings sind für die Anwendung der Permanganatmethode verschiedene Cautelen zu beachten. Die wichtigste betrifft die absolute Reinheit des Bleihyperoxyds. Das käufliche Präparat kann leicht mit Mangan verunreinigt sein, wovon wir uns selbst überzeugen konnten. Man erhält dann durch blosses Kochen desselben mit Salpetersäure eine deutlich violette Lösung. Wir waren genöthigt, uns reines Bleihyperoxyd besonders herstellen zu lassen, ein nicht gerade billiges Präparat. Durch Controllversuche überzeugten wir uns von der Reinheit. Die Anwesenheit der kleinen Chloridmengen in der Organasche stört die Reaction nicht, Anwesenheit von freiem Chlor würde sie natürlich aufheben. Das Kochen muss längere Zeit fortgesetzt werden. Ferner darf man nach dem Kochen mit Bleihyperoxyd und Salpetersäure nur klar absitzen lassen, nicht die Lösung filtriren, da sie schon beim Durchlaufen durch Filtrirpapier völlig entfärbt wird. Bei Nichtbeachtung dieser Cautelen kann man leicht falsche Resultate nach beiden Richtungen hin erhalten, d. h. je nachdem die Anwesenheit oder die Abwesenheit des Mangans fälschlicher Weise annehmen.

Die Permanganatmethode hat übrigens drittens auch noch den Vorzug, dass man nach der Intensität der Färbung auf colorimetrischem

1) Vgl. Gänge, Lehrbuch der angew. Optik in der Chemie. Braunschweig 1886. S. 259.

Wege annähernd die Concentration der gewonnenen Lösung abschätzen kann.

Wir führten zunächst einige Versuchsreihen mit innerlicher Darreichung von Manganverbindungen an Kaninchen aus. In der ersten Reihe fütterten wir bei zwei Thieren das Metall in Form des Manganpeptonats (E. Merck-Darmstadt), welches 1,04 Proc. Mn enthält. Nachdem die im Käfig isolirten Thiere eine Zeit lang an reines Kleienfutter gewöhnt worden waren, bekam jedes Thier täglich 2 g des Präparates, also etwas über 2 cg Mn, gleichmässig unter das Futter gemengt. Von Aetzwirkung konnte dabei natürlich nicht die Rede sein. Nach etwa 3, resp. 4 Wochen wurden die Thiere, deren Befinden in keiner Weise gelitten hatte, getödtet und Tags darauf secirt. Das Thier I, im Gewichte von 2000 g, hatte im Ganzen ca. 40 g des Präparates (= ca. 0,42 Mn) binnen etwa 3 Wochen, Thier II, im Gewichte von 1800 g, im Ganzen ca. 52 g (= ca. 0,54 Mn) binnen etwa 4 Wochen erhalten. Das Körpergewicht war annähernd constant geblieben.

Von den Organen eines jeden Thieres wurden zur Untersuchung genommen: etwa die halbe Leber (ohne Galle), eine Niere, die Milz, der Magen und der Dickdarm. Die Schleimhaut des Darmtraktus erwies sich als vollkommen normal, auch sonst wurde nirgends etwas Pathologisches gefunden. Bei Herausnahme der Organe, die ausgiebig mit Wasser abgespült wurden, suchten wir selbstverständlich sorgfältig zu vermeiden, Theilchen von dem einen auf das andere zu verschleppen. Hände und Instrumente wurden peinlich sauber gehalten. Der Darm wurde zuletzt herausgenommen und seine Schleimhaut, ebenso wie die des Magens, auf das Sorgfältigste abgespült und auf das Peinlichste jede Spur von Magen-Darminhalt abgespült und abgerieben. Nachdem die fein zerschnittenen Organe in je einer Platinschale getrocknet waren, wurden sie mit reinster Soda und Salpeter verascht und schliesslich über dem Gebläse geglüht. Die völlig kohlefreie Schmelze wurde nach dem Erkalten in Salpetersäure unter Vermeidung zu starker Verdünnung aufgelöst und die schliesslich noch mit etwas conc. Salpetersäure versetzte Lösung unter Zusatz von einer starken Messerspitze reinsten Bleihyperoxydes anhaltend gekocht. Eine wenn auch durchgehend schwache Reaction fanden wir in allen Organen, am stärksten im Verhältnis zur geringen Substanzmenge in der Milz, demnächst in der Leber, dem Magen und Dickdarm. Die schwächste Reaction gaben die Nieren, bei der einen mit dem Auge nicht mehr sicher erkennbar, wohl

aber mit dem Spektroskop. Auch der während der Versuchszeit gesammelte Harn (ca. 1 Liter pro Thier) gab nur eine sehr schwache Reaction. Im Ganzen waren bei Thier I, das kürzere Zeit gefüttert worden, die Reactionen stärker, als bei Thier II.

Es war also unzweifelhaft Mangan resorbirt und im ganzen Körper vertheilt worden.

In einer zweiten Versuchsreihe gaben wir das Mangan in Form eines in Wasser unlöslichen Salzes, und zwar als Phosphat. Zwei Kaninchen, die an Kleiefutter gewöhnt waren und täglich davon eine bestimmte Portion regelmässig auffrassen, erhielten pro Tag je 0,05 Manganphosphat gleichmässig unter das Futter gemengt. Thier I wog zu Beginn der Versuchsreihe 1750 g. Dasselbe zeigte während der ganzen Zeit seiner Isolirung wenig Munterkeit, frass jedoch regelmässig sein Futter, das in dieser Einförmigkeit für ein Kaninchen nicht eigentlich als normal bezeichnet werden kann. Nachdem es 17 Tage lang gefüttert war und im Ganzen 0,85 Manganphosphat (= ca 0,4 Mn) erhalten hatte, wurde es getödtet und sofort secirt. Das Gewicht betrug bei der Section 1450 g. Zur Untersuchung wurden genommen: das Knochenmark beider Oberschenkelknochen und Humeri. Dasselbe zeigte hochrothe Färbung und war verhältnismässig reichlich vorhanden. Ferner die Milz, ca. 3/4 der Leber mit der gefüllten Gallenblase, beide Nieren, der Magen, der Dickdarm zusammen mit etwa 10 cm des Mastdarms. Am Dickdarm fand sich eine kreisrunde geröthete Stelle von nicht ganz Linsengrösse, an der sich die Schleimhaut verdickt und injicirt erwies. Da sich sonst im ganzen übrigen Darmtractus nirgends eine Spur von Reizung zeigte, kann der Befund nicht als von einer Aetzung herrührend betrachtet werden, für welche auch die Menge und Concentration des Metallsalzes eine viel zu geringe war, so dass er für das Ergebniss des Versuchs ohne Bedeutung ist.

Bei der chemischen Untersuchung fand sich wiederum in allen Organen Mangan. Die Reaction des Knochenmarks war ungefähr so stark wie die der Nieren. Darm, Magen und Leber gaben eine deutliche Reaction. Die der Milz war ausserordentlich schwach.

Das Thier II wog bei Beginn der Versuchsreihe 2400 g und erhielt im Laufe von 34 Fütterungstagen 1,7 g Manganphosphat (= ca 0,8 Mn). Am 35. Tage wurde es getödtet und sogleich secirt. Das Körpergewicht war auf 2040 g herabgegangen, das Befinden jedoch immer ein normales gewesen; die Einförmigkeit der Nahrung macht jene Gewichtsabnahme erklärlich. Es wurden dieselben Organe, wie bei dem ersten Thiere dieser Versuchsreihe zur Unter-

suchung entnommen. Das Knochenmark dieses Thieres war spärlicher vorhanden und hatte eine gelbliche Färbung. Die Schleimhaut des Intestinaltracts war normal, Organveränderungen waren nicht erkennbar. Um einen Anhalt dafür zu gewinnen, welche Substanzmengen bei unseren Untersuchungen auf Mangan jedesmal zur Anwendung kamen, wurden die Organe dieses Thieres frisch und in völlig getrocknetem Zustande gewogen. Es ergeben sich die folgenden Gewichte:

Organe	feucht	trocken
Darm	43,655	2,945
Magen	37,095	4,565
Leber	25,235	6,365
Das nicht benutzte Stück Leber	19,440	5,500
Ganze Leber nebst Galle	44,675	11,865
Nieren	12,930	4,240
Knochenmark	2,822	0,955
Milz	0,610	0,160

Darm und Magen gaben eine deutlich sichtbare Reaction. Eine sehr deutliche Reaction gab die Leber. Nach einer Vergleichslösung geschätzt, entsprach die Concentration etwa 1 : 100 000. Hiernach berechnet enthielt die ganze Leber und Galle des Thieres ein Quantum Mangan, entsprechend etwa 1¼ mg Permanganat. Die Reaction in den Nieren war eben noch sichtbar, die des Knochenmarks kaum noch sichtbar, doch mit Hilfe des Spektroskops zu erkennen. Dagegen war die Reaction in der Milz nicht mehr deutlich zu erkennen. Die Reaction im Harne, welche während der Fütterungsdauer von einem jeden Thiere gesammelt worden, war deutlich.

Durch diese Versuche dürfte bewiesen sein, dass das Mangan vom Darmkanale aus bei intacter Schleimhaut resorbirt wird, wenn auch freilich (und insofern haben Kobert und Cahn ohne Zweifel recht) nicht in Mengen, die bei wochenlang wiederholter Zufuhr genügen können, um eine subchronische Allgemeinvergiftung zu erzielen. Das kann aber in erster Linie darauf beruhen, dass der langsamen aber stetigen Resorption eine ebenso stetige Wiederausscheidung entspricht.

Wir waren in der glücklichen Lage, das beim Kaninchen gewonnene Ergebniss auch durch Versuche an Menschen bestätigen zu können. Durch das freundliche und überaus dankenswerthe Entgegenkommen meines Collegen von Bramann stellte die hiesige chirurgische Klinik uns zwei Fälle zur Verfügung, in denen wegen

Gallensteinerkrankung frische Gallenblasenfisteln angelegt worden waren. Aus den Fisteln ergoss sich, und zwar theilweise in sehr beträchtlicher Menge, völlig normale Galle, welche in der saubersten Weise aufgefangen werden konnte. Wir reichten nun von dem oben erwähnten Manganpeptonat (mit 1,04 Proc. Mn) mehrere Tage hindurch täglich mit der Nahrung innig vermengt je 10 g und untersuchten jedesmal die binnen 2 × 24 Stunden gesammelte Galle in der oben angegebenen Weise auf Mangan. Das Resultat war in dem einen der Fälle ein negatives, in dem anderen, in dem die Gallenausonderung erheblich reichlicher war, ein evident positives. Das Nähere ergiebt sich aus den folgenden kleinen Tabellen.

I. Frau E.

Datum	Menge des Mn-pepton	Menge der Galle	Menge der verarbeiteten Galle	Reaction auf Mn.
22.—24. II	20 g	150 ccm	150 ccm	Null
24.—26. II	20 g	98 ccm	98 ccm	Null

II. Frau Kr.

Datum	Menge des Mn-Pepton	Menge der Galle	Menge der verarbeiteten Galle	Reaction auf Mn.
22.—24. II	20 g	340 ccm	340 ccm	Null
24.—26. II	20 =	160 =	160 =	deutlich positiv
26.—28. II	20 =	300 =	150 =	deutlich positiv
28. II—2. III	20 =	310 =	155 =	fraglich
2.—4. III	20 =	110 =	110 =	undeutlich

Ob in den letzten Tagen das Peptonat, dessen Geschmack der Patientin kein angenehmer war, noch vollständig genommen wurde, dafür vermag ich nicht sicher zu garantiren. Uebrigens ist daran nichts gelegen; denn das negative Resultat ist hier ohne Belang, das positive allein entscheidend, weil von dem resorbirten Mangan sicherlich nur ein geringer Theil durch Leber und Galle, der weitaus überwiegende durch die Darmwand ausgeschieden wird.

Die Thatsache der Manganresorption ist auch hierdurch bewiesen, wobei noch zu bemerken ist, dass bei der Patientin keinerlei Störung der Darmthätigkeit zu bemerken war.

Unabhängig von den obigen Versuchsreihen suchten wir noch die Frage zu beantworten, wie es sich mit der Resorption des Mangans bei subcutaner Application des Permanganats verhält. Wendet man, wie es zu pharmakologischen Zwecken wiederholt geschehen ist, lösliche Doppelsalze des Mangans an, so besteht kein Zweifel, dass das Metall unter diesen Umständen vom Unterhautzellgewebe ins Blut gelangt und schliesslich zum kleineren Theile durch die Nieren, zum weitaus überwiegenden durch den Darminhalt wieder ausgeschieden wird. Das ist von Kobert und namentlich in sehr eingehender Weise von Cahn dargethan worden, welcher unter diesen Umständen das Metall auch quantitativ in den Organen etc. nachgewiesen und bestimmt hat. Dem gegenüber war es von Interesse, die Frage aufzuwerfen, wie es mit der Resorption des Mangans steht, wenn es als Permanganatlösung subcutan beigebracht wird; denn das Permanganat wird an der Applicationsstelle durch sofortige Reduction, zumal bei gleichzeitiger Gegenwart des Kaliums, in eine unlösliche Manganverbindung verwandelt. Findet auch dann eine Aufnahme des Metalles statt? Die Frage ist zugleich von einem gewissen praktischen Interesse insofern, als Subcutaninjectionen des Permanganats ja zu gewissen therapeutischen Zwecken, z. B. bei Schlangenbiss, Vergiftungen mit Cyanverbindungen etc. angewendet werden. Zur Entscheidung der obigen Frage injicirten wir einem 3000 g schweren Kaninchen 4 Wochen hindurch je 2 mal täglich 2 ccm einer zweiprocentigen Permanganatlösung und untersuchten sodann die Organe, nachdem das Thier getödtet worden, chemisch auf Mangan.

An den Injectionsstellen waren anfangs keine Reizerscheinungen wahrzunehmen, doch stellten sich in der letzten Zeit Infiltrationen an den Stellen ein. Das Thier zeigte im Ganzen wenig Munterkeit, frass aber regelmässig. Bei der Section fanden sich an alten Injectionsstellen trichterförmige Substanzverluste und einige infiltrirte Partien, die sich theils knotig hart anfühlten, theils Erweichung und Abscedirung zeigten. In der Umgebung derselben und auch sonst unter der wenig veränderten Haut lagen braunschwarze krümelige Massen, die Ueberbleibsel der Injectionsflüssigkeit. Die inneren Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen. Zur Untersuchung wurden genommen: Milz, Magen, etwa die Hälfte der Leber (ohne die Gallenblase), und der Dickdarm mit etwa 10 cm des Mastdarmes. Ausserdem wurden der während der Versuchsdauer gesammelte Harn und Koth des Thieres auf Mangan untersucht.

Magen und Darm gaben eine ziemlich gleiche, sehr deutliche

Reaction; eine etwas schwächere gab die Leber. Die Reaction der Milz liess sich mit blossem Auge kaum noch, mit Hilfe des Spectroskops jedoch als positiv erkennen. Der Koth gab eine tiefdunkelviolette Lösung, hier waren im Spectrum alle fünf Absorptionsstreifen deutlich ausgeprägt, und es erweckte eine gewisse, wenngleich äusserliche wissenschaftliche Befriedigung, durch diese Methode das Metall genau in der gleich gefärbten Lösung wiederzugewinnen, in der es ursprünglich unter die Haut injicirt worden war. Der etwa durch zwei Wochen gesammelte Harn ergab bei der Untersuchung ein negatives Resultat.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass das Kaliumpermanganat sogleich, wenn es in das Unterhautzellgewebe gelangt, reducirt wird; es resultirt bei der Anwesenheit des Kaliums eine unlösliche Manganverbindung, die wir bei der Section an den Injectionsstellen in Form der krümeligen dunkelbraunen Massen liegen sahen. Der obige Versuch spricht dafür, dass auch unter diesen Umständen das Mangan Bedingungen findet, in lösliche Form theilweise überzugehen und zur Aufsaugung zu gelangen. Es könnte aber doch die Frage erhoben werden, ob wirklich die ganze Menge des Permanganats sofort reducirt wird und ob nicht ein kleiner Theil davon noch unverändert ins Blut eindringen könnte. Wenn man z. B. bei Vergiftungen durch Blausäure oder Cyanide subcutane Injectionen von Permanganat anwendet, so macht man eigentlich stillschweigend eine solche Voraussetzung. Erwägt man jedoch andererseits, wie schnell verdünnte Permanganatlösungen sich entfärben, wenn sie bloss ein Papierfilter passiren, so erscheint eigentlich diese Voraussetzung als wenig begründet.

Das Ergebniss unserer Versuche mag in folgenden Worten zusammengefasst werden:

1. Das Mangan wird vom Intestinaltract bei intacter Schleimhaut resorbirt, wenn es auch nicht gelingt, auf diese Weise, selbst bei fortgesetzter Einführung, Allgemeinvergiftungen durch das Metall zu erzeugen. Die Ausscheidung des resorbirten Mangans erfolgt zum weitaus grössten Theile durch den Darm und garnicht oder nur in minimalsten Mengen durch die Nieren.

2. Bei subcutaner Application des Permanganats, welches sich doch an der Injectionsstelle rasch zu unlöslichen Manganverbindungen reducirt, gelangt ein Bruchtheil zur Resorption und wird ausschliesslich durch den Darm im Koth, nicht durch die Nieren wieder ausgeschieden.

Das Mangan verhält sich somit in Bezug auf Resorption und Ausscheidung nicht wesentlich anders wie das Eisen. Es wird vom Intestinaltract aufgenommen und zum weitaus grössten Theil durch den Intestinaltract wieder ausgeschieden. Diesen Kreislauf vom Darm aus durch die Organe zum Darm zurück unterbrachen wir in einer bestimmten Phase durch die Tödtung des Thieres. Das Bild dieser Phase suchten wir uns durch Nachweisung des Mangans in den Organen zu beschaffen.

Wenn auch die absoluten Mengen, die sich nachweisen liessen, im allgemeinen geringe waren, so darf man nicht übersehen, dass man bei einer derartigen Untersuchung von dem langsam fortlaufenden Strome der Aufnahme und Ausscheidung eben gleichsam nur einen Querschnitt erhält. Die Metallmenge, die sich im Laufe von Wochen auf diese Weise durch den Körper und seine Organe bewegt, kann doch eine nicht unbeträchtliche sein, und deshalb wäre auch die Möglichkeit eines therapeutisch erfolgreichen Wirkungsgrades keineswegs a priori von der Hand zu weisen. Ob freilich das Mangan das Eisen in seiner die Blutbildung direct fördernden Wirkung zu ersetzen vermag, ist eine andere Frage, deren Beantwortung nicht in unserer Absicht lag. Einige bisher ausgeführte Untersuchungen, z. B. von Cervello und Barabini,[1]) weisen darauf hin, dass auch dem Mangan eine hämatogene Wirkung zukommt, dieselbe aber an Intensität hinter der des Eisens zurücksteht.

Uebrigens unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass wir auch künftighin zwischen schwer resorbirbaren Metallen, zu denen man Mangan und Eisen wohl rechnen darf, und leicht resorbirbaren, wie Quecksilber, Arsen und Antimon, zu unterscheiden haben, während andere, wie Blei und Silber, etwa in der Mitte stehen.

1) Cervello und Barabini, sul potere ematogeno dei metalli pesanti. Palermo 1894.

XXII.

Aus der medicinischen Klinik zu Marburg
und Poliklinik zu Halle.

Experimentelle Beiträge[1]) zur Lehre vom Fieber und Diabetes melitus.

Von
Prof. E. Nebelthau in Halle.

(Mit 11 Curven.)

Die experimentellen Untersuchungen, welche sich mit dem Wesen des Fiebers beschäftigen, haben gelehrt, dass im Fieber eine Steigerung der Wärmeproduction und Wärmeabgabe stattfindet. Dabei besteht eine Störung der Wärmeregulation in dem Sinne, dass der Organismus sich selbst bei verhältnissmässig geringer Steigerung der Wärmeproduction nicht gegen eine Erhöhung der Körpertemperatur zu schützen vermag. Dennoch aber ist im Fieber, wie bereits von Liebermeister (1)*) beim fiebernden Menschen im Bade und von mir (2) an inficirten Kaninchen (Rothlauf) beobachtet wurde, eine gewisse, wenn auch nicht so vollständige, Wärmeregulation als in der Norm vorhanden.

Für die Beurtheilung der Stoffwechselveränderungen nach Injection von Giften, welche Fieber zu erzeugen im Stande sind, ist es, wie Krehl und Matthes (3) hervorheben, von Bedeutung, zu wissen, dass eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung ohne Steigerung der Körpertemperatur auftreten kann. Andrerseits aber ist, wie Naunyn (4) bereits vor dreissig Jahren am Hunde feststellen konnte, die Steigerung der Körpertemperatur als solche für den Zerfall von Körpersubstanz bedeutungsvoll. Für den Menschen wies solches Schleich (5) und später Topp (6) im Laboratorium von v. Mering einwandsfrei nach.

1) Die Versuche wurden unter Mitwirkung von Herrn Dr. med. Brandt, jetzt Assistent der Klinik, angestellt.

*) Die im Text eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf das angefügte Literaturverzeichniss.

Topp sah nach Ueberhitzung des Körpers im heissen Wasserbade eine Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn eintreten, während Winternitz (7) unter denselben Bedingungen eine beträchtliche Vermehrung der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauchs mit Hilfe des Zuntz-Geppert'schen Apparates beobachtete. Die Frage, welche Bestandtheile des Körpers oder der eingeführten Nahrung im Einzelnen bei künstlicher Ueberhitzung oder im Fieber in Mitleidenschaft gezogen und am Zerfall betheiligt werden, dürfte bisher noch nicht erschöpfend genug behandelt sein.

Bei Ueberhitzung des Körpers im heissen Wasserbade fand Winternitz, dass die Ausscheidung der Kohlensäure und der Verbrauch des Sauerstoffes in hohem Grade vermehrt war. Nach Verrechnung des aus dem Eiweissmolekül sich abspaltenden Kohlenstoffes auf die ausgeschiedene Kohlensäure verblieb noch ein Ueberschuss von Kohlensäure, der zu der begründeten Annahme berechtigte, dass unter dem Einfluss des heissen Bades auch ein Mehrzerfall stickstofffreier Substanzen erfolgte. Ich selbst konnte durch Versuche, welche ich an Hühnern ausführte, feststellen, dass eine Ueberhitzung des Körpers zu raschem Schwunde des in der Leber und in den Muskeln angesammelten Glykogens führte. May (8) hat durch Versuche, welche er an inficirten Kaninchen (Rothlauf) vornahm, gezeigt, dass im Fieber das Glykogen rascher schwindet als bei normaler Temperatur. Durch Zufuhr von Kohlehydrat konnte er den Eiweisszerfall im Fieber verhindern. Er hat den Satz ausgesprochen: „Die Vermehrung der Eiweisszersetzung im Fieber ist in der Hauptsache bedingt durch vermehrten Bedarf des fiebernden Organismus an Kohlehydraten. Die Degeneration der Zellen im Fieber ist an der vermehrten N.-Ausscheidung im Fieber jedenfalls nur unwesentlich betheiligt."

Demgegenüber wurde durch die Versuche von Poll (9) und de Campagnolle (10) ermittelt, dass die Toleranz gegen eingeführte Kohlehydrate im Fieber abnimmt und die assimilirten Zuckermengen im Fieber procentisch zum verabfolgten Quantum beträchtlich kleiner sind, als bei der physiologischen Glykosurie. Es ist bekannt, dass die Zuckerausscheidung im Harn von Diabetikern zu Zeiten fieberhafter Erkrankungen abnehmen kann (vergl. darüber Naunyn (11), in anderen Fällen wurde gesteigerte Glykosurie oder auch eine ungünstige Nachwirkung beobachtet (Mohr 12).

In manchen Fällen wird die Verminderung der Zuckerausscheidung wohl zurückzuführen sein auf veränderte Nahrungszufuhr, besonders in leichteren Fällen von Diabetes. Zwei weitere Möglich-

keiten zur Erklärung dieser Erscheinung hat Minkowski (13) betont, nämlich einmal, dass unter dem Einfluss der Mikroorganismen, welche die betreffenden fieberhaften Erkrankungen herbeiführen, der Traubenzucker zersetzt wird. Des Weiteren hat er darauf hingewiesen, dass unter dem Einfluss der den Diabetes begleitenden Krankheit der Zerfall der Körperbestandtheile, besonders des Eiweiss, nach einem anderen Modus als unter normalen Verhältnissen verläuft, dass mit anderen Worten die Bildung des Zuckers aus Eiweiss, welche man allgemein anzunehmen geneigt ist, nicht mehr in dem Maasse oder überhaupt nicht mehr stattfindet.

Die Gelegenheit zum Studium des Kohlehydratstoffwechsels beim fiebernden Diabetiker ist nicht häufig gegeben und auch durch den Zustand des Kranken selber erschwert. Ich bemühte mich daher, den Kohlehydratstoffwechsel im Fieber an Hunden zu studiren, welche nach dem Vorgang von von Mering und Minkowski (14) durch Pankreasexstirpation diabetisch gemacht waren. Es stand in Aussicht, auf diesem Wege zu entscheiden, ob der fieberhafte Process bei dieser Form des Diabetes, welche wir als eine schwere bezeichnen dürfen, überhaupt von Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel war, sodann aber auch, ob bei ätiologisch verschiedenen Fiebern, welche einerseits durch Infection mit Bakterien, andrerseits durch Intoxitation mit Bakteriengiften hervorgerufen wurden, auch ein verschiedener Einfluss auf den Kohlehydratstoffwechsel sich geltend macht. Ausserdem konnte der Beantwortung der bereits von v. Mering und Minkowski aufgeworfenen Frage näher getreten werden, ob und inwieweit nach Pankreasexstirpation noch Kräfte im Organismus zur Entfaltung gebracht werden können, durch welche eine Mehrverbrennung der entstehenden Kohlehydrate herbeigeführt werden kann.

Die Operation wurde nach Minkowski zweizeitig ausgeführt; zunächst wurde das Pankreas vollständig aus der Bauchhöhle entfernt und das duodenale Ende unter die Bauchhaut transplantirt. Nachdem das Thier sich von dieser Operation erholt, wurde der Rest des Pankreas exstirpirt.

In einigen Vorversuchen hungerten die Hunde oder erhielten Fleischnahrung, in der bei Weitem grössten Mehrzahl der Versuche erhielten die Hunde mit der Sonde eine Mischung von Tropon und Plasmon zu gleichen Theilen in Wasser aufgeschwemmt. Ueber die Ausnutzung dieses Gemisches von Seiten der Hunde hat Hess in der Münchener Med. Wochenschrift 1901 No. 13 S. 495 berichtet.

Zu den eigentlichen Stoffwechselversuchen wurden nur weibliche Hunde, welche jeden Morgen katheterisirt wurden, herangezogen. Der Traubenzucker wurde unter Berücksichtigung etwa vorhandener Linksdrehung polarimetrisch, der Stickstoff nach Kjeldahl jedesmal in zwei Analysen bestimmt.

Für die Beurtheilung, ob eine Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch die betreffenden Eingriffe hervorgerufen wurde, war der Factor D : N. maassgebend, welcher laut Angabe von Mering und Minkowski nach Pankreasexstirpation beim Hunde etwa 2,8 beträgt.

Als fiebererzeugende Mittel wurden von mir in Anwendung gebracht: Diphtheriegift, Tetanusgift, Diphtheriebouilloncultur, Tuberkelbacillen und einmal Streptokokkenbouilloncultur. Die Gifte und Culturen stellte mir Herr Geheimrath von Behring zur Verfügung, dem ich für seine Unterstützung und Belehrung zu grossem Danke verpflichtet bin. Ein Vorzug für die Verwendung der Gifte lag vor Allem darin, dass dieselben bereits auf ihre Giftstärke an Mäusen resp. Meerschweinchen geprüft waren. Eine Schwierigkeit war immerhin noch dadurch gegeben, dass diejenige Dosis gefunden werden musste, welche für den Hund fiebererzeugende, aber nicht zu deletäre Wirkung hervorrief.

Die Gifte und Culturen wurden subcutan injicirt.

Ich benutzte ein Diphtheriegift (No. 100) von dem Werthe 1 ccm = 2500000 + M.; ein zweites (No. 12a) von dem Werthe 1 ccm = 15000000 + M.; ein Tetanusgift (No. 4a Höchst. D. Med. Wochenschrift 1900 No. 2) von dem Werthe 1 ccm = 1000000 + Ms.; ein zweites (No. 2a Kitaschima) 1 ccm = 300000 + Ms.[1])

I. Angaben über Verhalten der Körpertemperatur und sonstige allgemeine Giftwirkungen.

a. Versuche mit Diphtheriegift.

Es zeigte sich bei den Versuchen, dass Hunde gegen Diphtheriegift annähernd in demselben Grade empfindlich sind, wie Meerschweinchen, wenn nicht sogar empfindlicher.

Wurde pro 1 gr Hundegewicht eine Giftmenge injicirt, welche 12,5 Mal stärker war, als die für Meerschweinchen tödtliche Gewichts-

1) Ueber die Zeichensprache für die Gift- und Antitoxin-Bewerthung vergl. Behring, „Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten in Beiträge zur experimentellen Therapie.“ Cap. III und IV.

minimaldosis, also 12,5 + M. pro 1 gr Hund, so stellte sich ein hohes Fieber bis zu 41,5 Grad ein; der Tod erfolgte schon nach 19 Stunden; nach Injection von 5,0 + M. pro 1 gr Hund stieg die Temperatur auf 40,0—40,4 Grad.

Bei Behandlung der Hunde mit allmählich ansteigenden Diphtheriegiftdosen 0,02 resp. 0,2 bis 0,8 resp. 3,2 + M. pro 1 gr Hundegewicht wurde, wenn auch nicht immer sogleich nach der ersten Dosis, so doch im weiteren Verlauf der Behandlung Fieber (bis 41,1) hervorgerufen.

Nach der Pankreasxstirpation betrug die auf letztere Art erzeugte Temperatursteigerung einmal 40,1. Dabei muss betont werden, dass an den Tagen, an welchen keine Giftinjection vorgenommen wurde, die Temperatur im Ganzen niedriger, als bei normalen Thieren war.

Auffallend war, wie sich in einem Falle schon nach Injection einer einzigen kleinen Dosis (0,2 + M. pro 1 gr Hund) eine schwere Erkrankung anschloss, die sich über elf Tage erstreckte und mit dem Tode endete.

Der Tod erfolgte, nachdem sich eine beträchtliche Abmagerung und zuletzt mehrfach Erbrechen eingestellt hatte, unter den Zeichen allgemeiner Erschöpfung, bei den Hunden, welchen das Pankreas exstirpirt war, nachdem heftige Blutungen von allen Schleimhäuten aus erfolgt waren.

Bei der Section fand sich Verfettung des Herzens und der Schleimhäute, so auch der Magenschleimhaut, Verfettung der Muskulatur und der Nieren.

Von den Versuchen mit Diphtheriegift theile ich zur Erläuterung beifolgende 5 Protocolle und eine Curve mit.

Versuchsprotocolle.

Hund Nr. 3. Gewicht: 9300 g.

20. Novbr. 10 Uhr Vorm. Temperatur 39,2°. Injection von 12,5 + M. (Diphtheriegift Nr. 100) pro 1 g Hundegewicht.

2 Uhr: Hohes Fieber 41,5.

Nachts Tod.

Giftstärke: 1 ccm D. G. Nr. 100 = 2,500,000 + M.

Hund Nr. 4. Gewicht: 13450 g.

23. Novbr. 10 Uhr Vorm. Temperatur 39,3°. Injection von 5,0 + M. (Diphtheriegift Nr. 100) pro 1 g Hundegewicht.

3 Uhr Nachm. 40,0.

24. Novbr. 11 Uhr Vorm. 35,5.
4 Uhr Nachm. Tod.

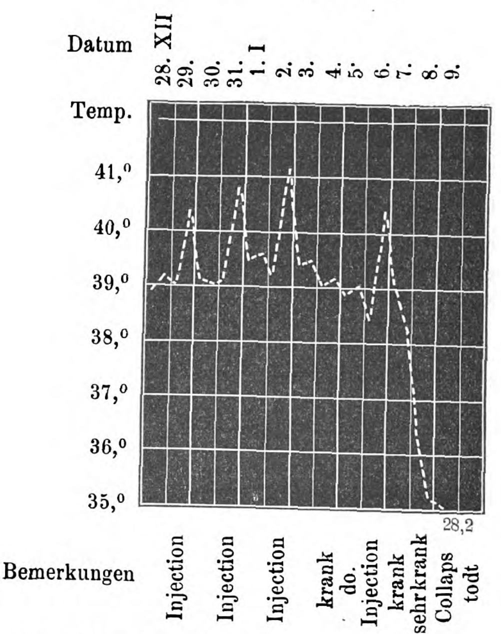
Hund Nr. 5. Gewicht: 6100 g.

23. Novbr. 10 Uhr Vorm. Temperatur 39,5°. Injection von 5,0 + M. (Diphtheriegift Nr. 100) pro 1 g Hundegewicht.
5 Uhr Nachm. 40,4.
24. Novbr. 12 〃 Mittags 36,6.
3 〃 Nachm. Tod.

Hund Nr. 14. Gewicht: 5600 g.

29. December Injection von $^1/_{50}$ + M. (Diphtheriegift Nr. 100) pro 1 g Hundegewicht.
31. December Injection von $^1/_{12}$ + M.
2. Januar 〃 〃 $^1/_5$ + M.
6. 〃 〃 〃 $^1/_{2,5}$ + M.
9. 〃 Collaps (28,2) Tod.
Beträchtliche Reaction der Körpertemperatur auf Diphtheriegift (41,1° nach der 3. Injection).

Curve 1 (zu Hund Nr. 14).



Hund Nr. 36. Gewicht: 10690 g.

16. Februar Injection von $^1/_5$ + M (Diphtheriegift Nr. 12) pro 1 g Hundegewicht. Temperatur 38,5—38,8.

17. Februar Injection von $^1/_{2,5}$ + M. Temperatur 38,4—40,1 (drei Tage krank).

22. Februar Injection von $^1/_{2,5}$ + M. Temperatur 38,3—39,9.
27. „ „ „ $^1/_{1,25}$ + M. „ 38,1—40,4.
28. Februar bis 10. März krank, Durchfall, Erbrechen, Lähmungserscheinungen.
10. März Collaps. 35,0. Tod.

b. Versuche mit Tetanusgift.

Gegen Tetanusgift waren die Hunde anscheinend nicht viel weniger empfindlich als Mäuse; auffallend war die ungemein lange Incubationszeit bis zum Eintritt der ersten Tetanussymptome; sie betrug z. B. in einem Falle, in welchem der Hund ca. 2,5 + Ms. resp. 10,0 + Ms. Gift No. 4a pro 1 gr Gewicht erhalten hatte, 9 Tage. Die Injection hatte in diesem Falle seitliche Verkrümmung des Rückens und Steifheit der Hinterbeine zur Folge; diese Symptome hielten 6 volle Tage an.

Eine Fiebersteigerung nach der Injection konnte bei Hunden nicht mit derselben Gleichmässigkeit und Sicherheit gewonnen werden, wie sie v. Behring beim Pferde erzielen konnte. Mit dem Eintritt des allgemeinen Tetanus wurde dagegen ebenso wie beim Menschen und anderen Thiergattungen gegen das Ende des Lebens hin einige Male hohe Temperatursteigerung (bis 41,8) beobachtet.

Von meinen Versuchen mit Tetanusgift theile ich zur Erläuterung folgende 3 Versuchsprotocolle und 1 Curve mit.

Versuchsprotocolle.

Hund Nr. 20. Gewicht: 4200 g.

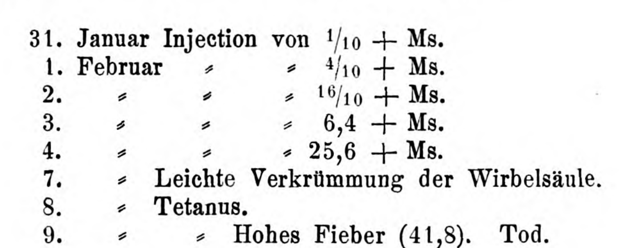
14. Januar Injection von 4000 — Ms pro 1 g Hundegewicht.
15. „ „ „ 100 + Ms.
22. „ 12 Uhr Mittags Injection von 1000 + Ms (Temp. 40,1).
24. „ Verkrümmung des Rückens, Steifheit der Hinterbeine.
25. „ 8 Uhr Vorm. Tod im höchsten Tetanus (36,7). Geringes Fieber nach Injection am 22. Januar. Starker Tetanus.

Hund Nr. 22. Gewicht: 9150 g. Gemischte Nahrung.

15. Januar 11 Uhr 45 Minuten Vorm. Injection von 5 + Ms pro 1 g Hundegewicht.
23. Januar 11 Uhr Pankreas partiell exstirpirt, beim Aufbinden tetanische Krämpfe.
24.—25. Januar Tetanus.
25.—26. Januar Nachts Tod. Tetanus und Peritonitis. Kein Fieber.

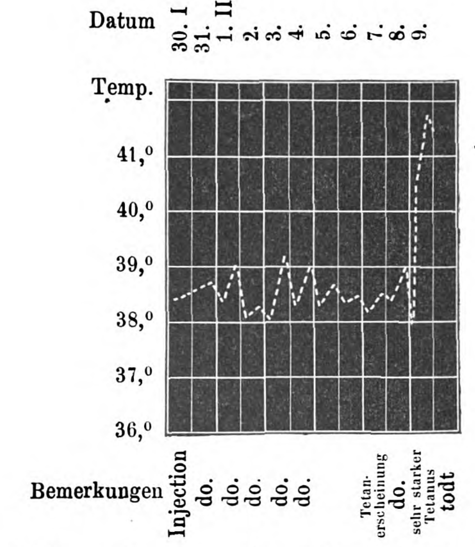
Hund Nr. 28. Gewicht: 7120 g.

30. Januar Injection von $^1/_{40}$ + Ms. Tetanus Test. Gift Nr. 4 pro 1 g Hundegewicht.



31. Januar Injection von $^{1}/_{10}$ + Ms.
1. Februar „ „ $^{4}/_{10}$ + Ms.
2. „ „ „ $^{16}/_{10}$ + Ms.
3. „ „ „ 6,4 + Ms.
4. „ „ „ 25,6 + Ms.
7. „ Leichte Verkrümmung der Wirbelsäule.
8. „ Tetanus.
9. „ „ Hohes Fieber (41,8). Tod.

Curve 2 (zu Hund Nr. 28).



In einem Falle gelang es, einen Hund No. 21 nach den Vorschriften v. Behring's in dem Grade zu immunisiren, dass beim Mischungsversuche in 1 ccm Blutserum eine Antitoxineinheit (1 A. E.) gefunden wurde.

c. Versuche mit Diphtheriebouilloncultur.

Injection von $^{1}/_{2}$—1 ccm Diphtheriebouilloncultur rief bei den Hunden folgende Erscheinungen hervor:

An der Stelle der Injection kam es zu blutig seröser Durchtränkung des subcutanen Gewebes und bei den diabetischen Hunden auch zur Eiterbildung. Die Fiebersteigerung nach 1 ccm einer 2 Tage alten Cultur war sehr hoch (41,1 Grad), der Tod trat nach 45 Stunden ein, offenbar in Folge der Wirkung des von den lebenden Diphtheriebacillen im Hundekörper producirten Giftes, denn eine 2 Tage alte Diphtheriecultur in Bouillon ist nach v. Behring als fast

giftfrei zu betrachten. Fast genau dieselbe Wirkung wurde bei den Hunden beobachtet, welchen das Pankreas entfernt war.

Nach Injection von 1/2 ccm wurde bei einem Hunde nach der Pankreasexstirpation Fieber von 40,0 erzeugt, in einem anderen Falle alsbald eintretender Collaps.

d. Versuche mit lebenden Tuberkelbacillen.

Nach intravenöser Infection mit Tuberkelbacillen stellte sich in einem Falle beim Hunde am 9. und 10. Tage spontan eine Fiebersteigerung bis zu 40,5 resp. 40,9 ein; bei einem zweiten tuberculösen Hunde wurde Steigerung der Körpertemperatur, allerdings nur bis höchstens 40,4, sobald dieselbe wieder zur Norm zurückgekehrt war, innerhalb vier Wochen wiederholt durch subcutane Injection von Nuclein, welches aus Tuberkelbacillen gewonnen war und mir von Herrn Geheimrath v. Behring zur Verfügung gestellt wurde, hervorgerufen.

Dieser letzte Hund blieb 46 Tage nach intravenöser Injection mit Tuberkelbacillen am Leben.

Bei den Hunden, welchen das Pankreas exstirpirt war, bestand z. Z. des Todes die Tuberculose 21, 23, 30 und 42 Tage. Leider trat bei den tuberculösen, diabetischen Hunden spontan kein Fieber auf, während durch Injection von Nuclein bei diesen Hunden nur eine geringe Reaction der Körpertemperatur höchstens 0,7 bis 0,8 Grad zu erzielen war. Im Gegensatz dazu war die Reaction der Körpertemperatur bei einem Hunde, dem ein kleines erbsengrosses Stückchen Pankreas, wie sich bei der Section herausstellte, zufällig in der Bauchhöhle belassen war, eine beträchtlichere, nach Nuclein-Injection 40,1, spontan 40,5.

Bei der Section ergab sich, dass die tuberculösen Veränderungen, welche bei den Hunden nach der Pankreasexstirpation gefunden wurden, relativ nicht weiter vorgeschritten waren, als bei dem Hunde, welcher 46 Tage lang nach Injection der Tuberkelbacillen am Leben geblieben war, ohne dass das Pankreas exstirpirt war.

Die Tuberculose beschränkte sich nach der intravenösen Injection — fast stets wurde die Vena femoralis benutzt — in allen Fällen mit nur einer Ausnahme auf die Lunge. Die Drüsen am Hilus derselben zeigten dabei eine Schwellung und theils braunrothe Verfärbung. In dem einen Ausnahmefalle wurde auch eine deutliche Tuberculose der Mesenterialdrüsen gefunden.

In diesem Falle war bei Injection in die Vene auch die nächste Nachbarschaft derselben mit Tuberculosecultur inficirt worden.

Ich lasse die Protocolle von den Versuchen No. 9 und 10 hier folgen.

Versuchsprotocolle.

Hund Nr. 9. Fleischfütterung.

5. December Injection von $^2/_7$ Tuberculose Agar-Cultur in die Vena femoralis dextra.

13. December. Am 8. Tage nach Infection spontanes Fieber, starke Gewichtsabnahme. 39,0—39,7°.

14. December 39,9—40,5°.

15. December 40,5—40,9°.

16. December Exitus letalis nach totaler Pankreasexstirpation.

Sectionsprotocoll: Lungen: L. Oberlappen lufthaltig, aber durchsetzt von kleinen, theilweise confluirenden hellen und grauweissen Knötchen. L. Unterlappen weniger lufthaltig und durchsetzt von grösseren Knötchen, die theilweise unter der Pleura sichtbar, theilweise durchzutasten sind. Bronchialschleimhaut blass, frei von Knötchen. R. Lunge enthält bedeutend zahlreichere und grössere, aus kleineren confluirende Knötchen. Drüsen am Hilus sind geschwollen, stark geröthet, brüchig. — Herz: Auf dem rechten Herzohr kleine fibrinöse Auflagerungen.

Hund Nr. 10. Fleischfütterung.

5. December. Injection von $^1/_7$ Tuberculose Agar-Cultur in die Vena femoralis dextra. 8 Tage kein Fieber, dann Reaction mit Fieber bis 40,4 auf Nucleininjection. Dauer der Tuberculose bis zum Tode 46 Tage.

Sectionsprotocoll: Pann. adiposus stark geschwunden; ebenso Musculatur, letztere sehr blass. Lungen von zahlreichen stecknadelkopf- bis hirsekorngrossen Knötchen durchsetzt; z. Th. confluiren dieselben zu grösseren unregelmässig gestalteten, grauweissen, theilweise noch durchscheinenden, theilweise schon gelblichen Knoten. Nirgends deutlicher Zerfall. Herz blass, aber nicht verfettet. Die Mediastinaldrüsen gelblich grau, geschwollen; nur in der Mitte etwas geröthet. Leber und Nieren stark verfettet.

Diagnose: Tuberculosis pulmonum.

Unwillkürlich habe ich Fieber in einer Anzahl von Fällen nach der Pankreasexstirpation dadurch erzeugt, dass während der Operation eine Infection stattfand, durch welche eine Peritonitis hervorgerufen wurde. (Zweimal wurde Staphylococcus pyogenes albus gezüchtet.) In 4 von 8 solchen Fällen stellte sich hohes Fieber ein, bis 41,1 Grad, während die Temperatursteigerung in den übrigen 4 Fällen fehlte; der Tod erfolgte 40 bis 100 Stunden nach der Operation.

II. Verhalten der Zuckerausscheidung.

a. Versuche mit Tetanusgift.

In dem Versuche, welcher mit Tetanusgift an einem diabetischen Hunde angestellt wurde, war ein sehr kleines, 1 cm langes und 0,3 cm breites Stück Pankreas am Darm in der Bauchhöhle zurückgelassen; trotzdem erreichte der Factor D : N eine Höhe von 2,0—2,6. Die Körpertemperatur stieg um 1,0—1,5 Grad; tetanische Erscheinungen wurden 4 Tage lang beobachtet. Wie die Tabelle und die Curve erkennen lassen, konnte unter diesen Einflüssen eine bemerkenswerthe Einwirkung auf den Factor D : N während mehrerer Tage nicht festgestellt werden; nur am Tage des Todes selbst fand ein beträchtliches Sinken des Factors D : N auf 0,7 statt, unter gleichzeitiger Abnahme der Harnmenge.

Versuchsprotocolle.

Nr. 27. Grauer Spitz.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	Stickstoff im Harn in g	D : N	Bemerkungen
29. I	8750				Pankreas exstirpirt
30.		1,776	4,3512	0,408	
31.		15,848	5,1981	3,049	
1. II		15,2	7,3024	2,081	
2.		19,19	7,4376	2,58	40,0 Plasmon + 40,0 Tropon täglich
3.	7010	13,905	6,9937	1,988	
4.		11,48	7,2094	1,59	Tetanusgift injicirt
5.		13,05	8,3798	1,557	= =
6.		11,16	8,246	1,353	= =
7.		21,39	9,2116	2,322	= =
8.		14,656	7,7329	1,89	= =
9.	6270	17,25	8,715	1,98	
10.		23,296	8,9313	2,6	Tetanische Erscheinungen
11.		22,848	8,9464	2,554	= =
12.		11,704	4,9911	2,345	Tetanische Erscheinungen und Erbrechen
13.		2,66	3,8969	0,683	Tetanische Erscheinungen und Erbrechen
14.	5270				Morgens todt gefunden Körper in Streckstellung

29. Januar. Pankreas exstirpirt, ein 1 cm langes und 0,3 cm breites Stückchen bleibt an dem einen Gefässstumpf sitzen.

31. Januar bis 1. Februar. Ernährung: Rohes Fleisch und Milch, dann 40,0 Plasmon und 40,0 Tropon in 500 Wasser mit der Sonde.

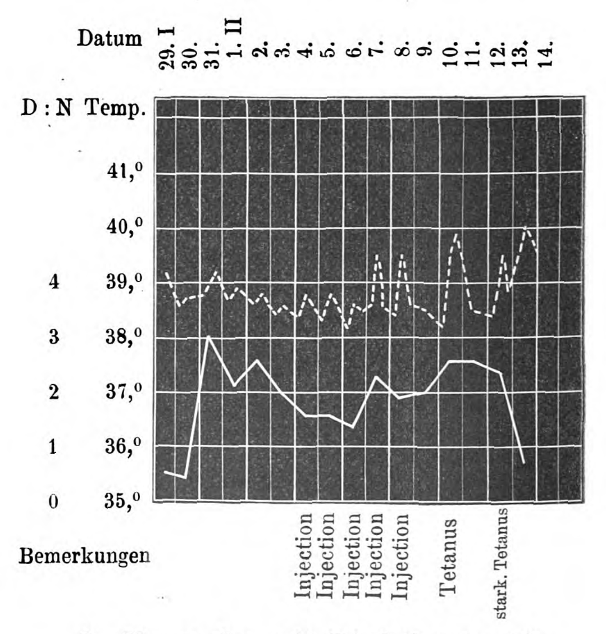
4. Februar Injection von 0,25 + Ms Tetanus Test. Gift Nr. 4 pro g Hund
5. „ „ „ 0,5 + Ms
6. „ „ „ 2 + Ms
7. „ „ „ 8 + Ms
8. „ „ „ 24 + Ms
10. „ Leichte Verkrümmung der Wirbelsäule.
11. „ Zunahme des Tetanus.
12. „ Starke tetanische Krampfanfälle (Injection von Antitoxin 0,1).
13.—14. Februar. Starker Tetanus. Tod (40,0 Temp.)

Dauer des Diabetes: 15 Tage.

Dauer der tetanischen Erscheinungen 4 Tage. Keine bemerkenswerthe Einwirkung derselben auf D : N.

Section: Haut vernarbt. In der Musculatur ein kleiner Abscess. Mit dem unteren Leberrand verwachsen ein weicher Tumor, aus dem sich beim Einschneiden Eiter und ein Tupfer entleert. Doch war der Abscess völlig abgegrenzt. Pankreasstück verödet.

Curve 3 (zu Hund Nr. 27)[1]).



b. Versuche mit Diphtheriegift.

Unter dem Einfluss des Diphtheriegiftes und des durch dasselbe beim diabetischen Hunde erzeugten Fiebers (bis 40,1, Steigerung über die Durchschnittstemperatur um 1,6 Grad) konnte ich in 2 Fällen

1) In Curve 3, 4 und 6—11 bedeutet - - - - - - - - die Temperatur,
——— D : N.

(Versuche No. 15 und No. 32) ebenfalls keine bemerkenswerthe Beeinträchtigung des D : N beobachten.

Auch war die Injection des Giftes zunächst tagelang ohne Einfluss auf D : N in demjenigen Falle (Versuch 38), in welchem die Injection zwar eine schwere Erkrankung des Thieres, jedoch kein Fieber herbeiführte. Erst im Collaps am Tage vor dem Tode trat eine beträchtliche Abnahme der Zuckerausscheidung ein, während sich in den beiden zuerst erwähnten Fällen selbst am letzten Tage der Factor D : N auf beträchtlicher Höhe hielt.

In Versuch No. 15 wurde jede einzelne spontan vom Hunde gelassene Harnportion gesondert auf ihren Zucker- und Stickstoffgehalt untersucht. Dabei wurde beiläufig die Beobachtung gemacht, dass nach einmaliger Nahrungszufuhr während 24 Stunden in den ersten Harnportionen stets reichlichere Mengen Zucker im Vergleich zum Stickstoff ausgeschieden wurden, während im weiteren Verlauf der 24 Stunden sich das Verhältniss umgekehrt gestaltete. Herr Berger wird auf diese Beobachtung in seiner Dissertation zurückkommen.

Curve 15a giebt die Resultate aus der Untersuchung der einzelnen Harnportionen wieder. Curve 15b giebt Aufschluss über das Verhalten der an jedem Tage insgesammt ausgeschiedenen Mengen des Zuckers und Stickstoffes und über das Verhältniss D : N.

Versuchsprotocolle.

Hund Nr. 15. Gewicht: 8200 g. Ernährung: Vor dem 2. Januar gemischte Kost.

5.—9. Januar, 5 Tage, 30,0 Plasmon in 500 Wasser.

10.—12. Januar, 3 Tage, 60,0 Plasmon in 800 Wasser.

2. Januar. Pankreas total exstirpirt, darauf bis zum Tode 13 Tage lang schwere Diabetes 2,3—2,7.

6. Januar Injection von $1/50$ + M. pro 1 g Hund von Diphtheriegift Nr. 100.
8. „ „ „ $1/25$ + M.
10. „ „ „ $1/12$ + M.
12. „ „ „ $1/3$ + M.
15. „ Tod im Collaps.

Dauer des Lebens nach totaler Entfernung des Pankreas 13 Tage.

Starke Schwankungen des D : N. in den einzelnen Tagesportionen. Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme.

Geringe Reaction der Körpertemperatur auf Diphteriegift. Keine Beeinflussung des D : N. durch Diphtheriegift.

Giftstärke 1 ccm D. G. Nr. 100 = 2 500 000 + M.

Ergebniss der Section:

Im Herzen sehr zahlreiche Hämorrhagien; enorme Verfettung.

Lungen: Nichts Besonderes.

Tabelle

Datum		Gewicht	Zucker im Harn in g	N	D : N	
2. I	7 h 40 m N	9300	15,50	2,8420	5,454	Pankreas total entfernt
3. I	10 h V		19,136	2,5863	7,399	
	Nachts		15,19	4,1195	3,687	
4. I	3 h N		3,996	1,6058	2,488	
	5 h 30 m N		2,2	0,9671	2,275	
	Nachts		5,72	2,3878	2,269	
5. I	6 h 30 m V		3,3	1,5277	2,16	30,0 g Plasmon täglich
		7100				
	4 h 30 m N		8,432	3,2642	2,58	
	Nachts		7,35	2,9449	2,49	
			15,78	6,2091	2,54	
6. I	11 h V		7,812	2,3592	3,31	Injection
	8 h 30 m N		8,820	3,1474	2,80	
	Nachts		2,652	1,8761	1,414	
			19,284	7,3827	2,612	
7. I	11 h 30 m V		5,088	1,7333	2,935	
	12 h 40 m N		2,210	0,9139	2,418	
	4 h 30 m N		4,0	1,5204	2,63	
	9 h 30 m N		4,4	2,1714	2,026	
8. I	7 h 15 m V	6570	4,736	1,9943	2,374	Injection
			20,434	8,3333	2,46	
	12 h 15 m N		6,578	2,2743	2,892	
	5 h 5 m N		3,015	1,2794	2,357	
	7 h 15 m N		2,484	0,9821	2,53	
9. I	9 h 40 m V		5,088	2,9324	1,735	
			17,165	7,4682	2,34	
	11 h V		2,08	0,7025	2,961	
	1 h N		2,704	0,9582	2,822	
	4 h N		2,7	0,9828	2,747	
	7 h 15 m N		2,304	0,9690	2,378	
	8 h 30 m N + Nachts		4,212	2,5855	1,629	
			14,000	6,1980	2,25	
10. I	11 h V + 11 h 45 m V		6,3	1,3524	4,658	Injection. 60 g Plasmon täglich
	1 h N + 2 h N		3,852	1,2403	3,106	
	5 h 15 m N		3,286	1,3124	2,504	
11. I	7 h V		5,922	3,3004	1,794	
			19,360	7,2055	2,687	

Hund Nr. 15.

Datum		Gewicht	Zucker im Harn in g	N	D:N	
11. I	11 h V		3,19	1,1043	2,888	
	1 h 30 m N		5,544	1,6472	3,366	
	4 h 45 m N		2,394	0,7709	3,105	
	Nachts		8,58	4,2088	2,039	
			19,708	7,7312	2,55	
12. I	10 h 30 m V		4,365	1,7545	2,49	Injection
	12 h + 12 h 30 m N		4,35	1,2830	3,39	
	4 h 15 m N		3,57	1,2876	2,773	
	7 h 30 m N		1,768	1,2318	1,435	
13. I	5 h 30 m V + 9 h 30 m V		4,44	2,3414	1,896	Blutiger Stuhl
			18,493	7,8983	2,34	60 g Plasmon und Reis
	1 h N		4,416	1,3547	3,26	
	gegen 3 h N		4,116	1,2887	3,19	
	5 h 40 m N		5,22	1,5397	3,39	
	9 h 30 m N		9,60	1,8323	5,24	
14. I	5 h 40 m V + 8 h 30 m V		13,704	2,5059	5,47	Scorbutartige Erscheinungen an Nasenschleimhaut und Zahnfleisch. Erbrechen.
	2 h N + 3 h 45 m N		10,105	2,0793	4,86	
	6 h 15 m N		2,08	0,4077	5,101	
15. I	10 h 30 m V		1,368	0,3735	3,66	Collaps. Blutiger Stuhl

Bauchwunde: Bis auf eine eiternde Stelle gut vernarbt. Darm, ohne Spuren von frischer Peritonitis, theilweise verklebt mit der Bauchwunde. Im Magen und Darm überall blutiger Inhalt.

Leber stark verfettet.

Nieren gross, ebenfalls stark verfettet.

Hund Nr. 32. Gewicht: 6080 g. Ernährung: Rohes Fleisch, später vom 15. Februar an 40 Plasmon, 40 Tropon in 500—650 Wasser.

1. Februar. Pankreas exstirpirt und duodenales Ende unter die Haut transplantirt. Darauf 6 Tage lang leichter Diabetes, 7 Tage lang kein Diabetes.

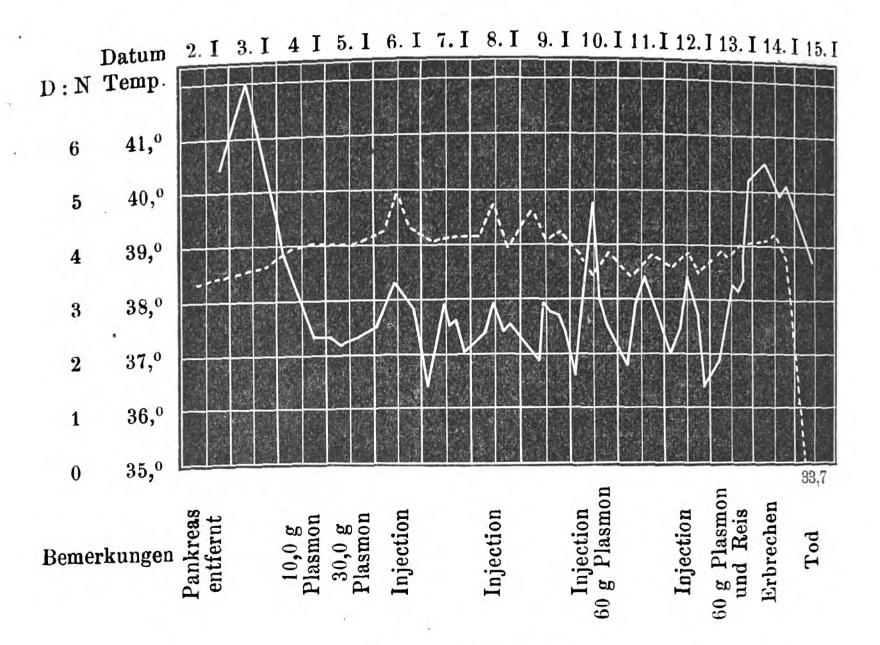
10. Februar. Injection von 0,2 + M. pro 1 g Hund von Diphtheriegift Nr. 12 a.

11. Februar. Injection von 0,4 + M.

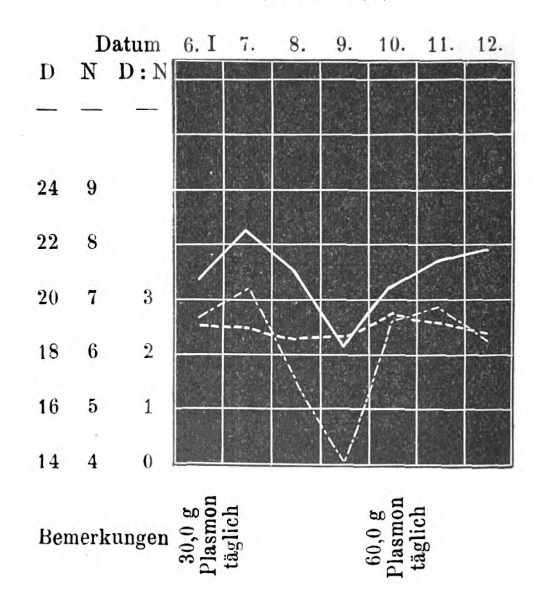
13. 〃 〃 〃 0,8 + M.

15. 〃 Am 14. Tage nach Transplantation Pankreas entfernt. Darauf 3 Tage mässig starker Diabetes, 6 Tage schwerer Diabetes.

Curve 4 (zu Nr. 15).



Curve 5 (zu Nr. 15).[1])



1) ——— bedeutet N., - - - - - - - bedeutet D : N., -·-·-·-·- bedeutet D.

19. Februar. Injection von 1,6 + M.
22. " " " 3,2 + M.
23. " Collaps (34,6). Tod.

Dauer des Lebens a) nach partieller Entfernung des Pankreas 22 Tage
b) " totaler " " " 9 "

Dauer des Diabetes nach " " " " 9 "

Reaction der Körpertemperatur nach Diphtheriegift 40,1. Keine Beeinflussung des D : N. nach partieller und totaler Entfernung des Pankreas.

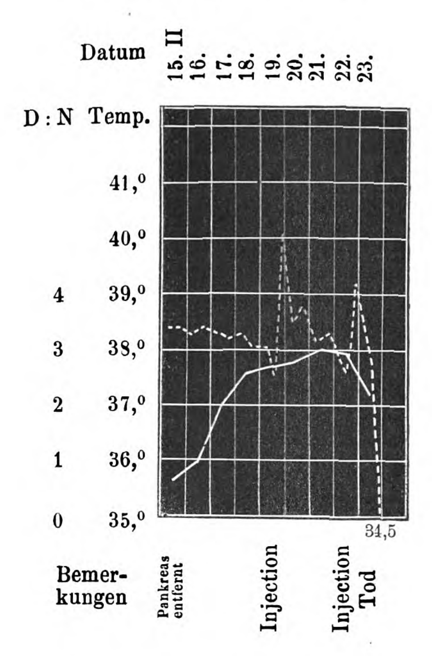
Giftstärke 1 ccm Diphtheriegift 12 a = 15 000 000 + M.

Section: Die Section ergiebt als Todesursache Verblutung in den Magendarm. Die Magenschleimhaut ist stark geschwollen und mit zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Mikroskopisch Verfettung der Zellen als Aeusserung einer parenchymatösen Gastritis. Organe sehr blass. Blutungen am Pericard und in die Nieren.

Hund Nr. 32.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	Stickstoff im Harn in g	D : N	Bemerkungen
1. II	6080	4,712		1,564	Pankreas exstirpirt und transplantirt
2. "		0	4,8385		Rohes Rindfleisch
3. "		10,44	5,9114	1,766	150 rohes Rindfleisch, 400 ccm Milch
4. "		6,05	5,852	1,034	150 rohes Rindfleisch, 100 ccm Milch
5. "		0	2,2395		200 rohes Rindfleisch
6. "	5250	8,96	11,6928	0,766	200 rohes Rind-, 300 rohes Pferdefleisch, 200 ccm Milch
7. "		2,17	9,2876	0,234	250 rohes Rindfleisch
8. "		0	5,8099		250 " "
9. "		0	8,8382		350 " "
10. "		0	7,668		300 rohes Rindfleisch, Injection
11. "	5180	0	8,449		300 " " "
12. "		1,275	5,94405	0,2145	200 rohes Rindfleisch, 300 ccm Milch
13. "		0	8,7519		330 rohes Rindfleisch, 250 ccm Milch, Injection
14. "		1,23	11,0495	0,111	400 rohes Rindfleisch, 400 ccm Milch
15. "		4,17	7,2391	0,576	Pankreasrest entfernt. 40 Plasmon, 40 Tropon täglich
16. "		10,24	9,5764	1,069	
17. "		18,0	9,0090	1,998	
18. "	4900	21,924	8,4261	2,602	
19. "		25,74	9,4109	2,735	Injection
20. "		22,903	8,2860	2,767	
21. "		25,914	8,6207	3,006	
22. "		19,11	7,0325	2,872	Injection
23. "	4200	10,2	4,74215	2,15	Blutiges Erbrechen. Collaps. Tod.

Curve 6 (zu Hund Nr. 32).



Hund Nr. 38. Gewicht: 6600 g. Ernährung: 50 Plasmon, 50 Tropon in 600 Wasser mit der Sonde.

5. März. Pankreas exstirpirt, duodenales Ende unter die Haut transplantirt. Darauf 15 Tage erst mässig starker Diabetes, 1,4—1,8, zuletzt 2,4—2,9.

21. März. Am 16. Tage nach Trausplantation Pankreasrest entfernt. Darauf schwerer Diabetes 16 Tage lang bis zum Tode, kurz vor dem Tode abnehmend.

26. März. Injection von $^1/_5$ + M. von Diphtheriegift Nr. 12a.

Dauer des Lebens und Diabetes

a) nach partieller Entfernung des Pankreas 31 Tage

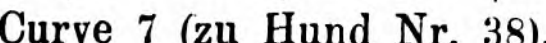
b) „ totaler „ „ „ 16 „

Herabsetzung der Körpertemperatur nach Diphtheriegift, sowie schwere Erkrankung. Keine auffallende Beeinflussung des D : N. durch Diphtheriegift. Giftstärke 1 ccm Diphtheriegift 12a = 15000000 + M.

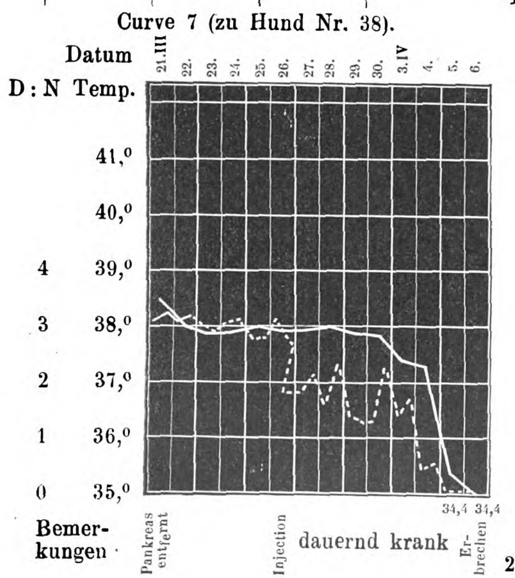
Section: Starke Abmagerung; besonders Fettschwund. Keine Pankreasreste. Im Magen und Darm blutiger Inhalt. Herz verfettet. Im Urin, der in der Blase gefunden wurde, findet sich keine Spur Zucker.

Hund Nr. 38.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	Stickstoff im Harn in g	D : N	Bemerkungen
5. III					Pankreas exstirpirt und transplantirt
10. =		25,6	8,778	3,828	50 Tropon, 50 Plasmon täglich
11. =	6630	16,8	8,5512	1,965	
12. =		9,488	6,01895	1,576	
13. =		10,5	5,8359	1,799	
14. =		8,48	6,2625	1,354	
15. =		10,395	6,3063	1,648	
16. =		12,848	7,4402	1,727	
17. =		7,636	5,6055	1,362	
18. =		5,625	3,717	1,513	
19. =		25,8	10,6915	2,413	
20. =	5620	24,564	8,7619	2,804	
21. =		31,72	9,4828	3,345	Pankreasrest entfernt
22. =		27,326	8,9967	3,037	
23. =		26,358	9,2734	2,842	
24. =		26,304	9,2678	2,838	
25. =		26,752	8,8184	3,034	
26. =		28,336	9,6413	2,939	Injection
27. =		25,1	8,4898	2,956	dauernd krank (27. III – 5. IV)
28. =		27,976	9,2644	3,019	
29. =		28,20	9,7614	2,9	
30. =	4690	29,046	10,2094	2,845	
31. =		26,52			
1. IV		22,08			
2. =		20,638			
3. =		21,6	9,0115	2,397	
4. =		17,68	8,0158	2,256	
5. =	3960	2,528	9,1488	0,276	
6. =					Blutbrechen und Blut im Harn Tod



Curve 7 (zu Hund Nr. 38).



c. Versuche mit Diphtheriebouilloncultur.

Ein ähnliches Verhalten wie nach Injection von Diphtheriegift wurde während der durch Infection hervorgerufenen Diphtherie-Erkrankungen beobachtet.

Auch in diesem Versuche wurden die einzelnen Portionen Urin gesondert untersucht. Es ergab sich auch hier, dass nach der Nahrungs-Aufnahme zunächst im Verhältniss zum Stickstoff relativ grosse Zuckermengen ausgeschieden wurden.

Durch die Infection und durch das dieselbe begleitende Fieber wurde zunächst sicherlich keine bemerkenswerthe Verminderung des Factor D : N herbeigeführt. Die Zuckerausscheidung hielt noch am 4. Tage nach erfolgter Infection in beträchtlicher Höhe (D zu N = 3,5) an und wurde selbst am fünften Tage nur wenig beeinflusst durch eine Injection von Diphtheriegift mit folgender Temperatursteigerung. Der Einfluss von Hunger und Pferdefleischfütterung auf Zucker- und Stickstoffausscheidung im Harn ist einleuchtend.

Versuchsprotocolle.

Hund Nr. 13.

Datum		Gewicht	Zucker im Harn in g	Stickstoff im Harn in g	D : N	Bemerkungen
13. XII		12050	1,5	2,1350	0,7025	Pankreas entfernt
14. „			0	4,7334	0	
15. „			4,9	6,0270	0,8128	
16. „		9850	10,44	5,0019	2,0872	
17. „			18,40	8,8228	2,0855	
18. „	6 h N	9750	9,766	3,1375	3,1	Injection von Diphth. Bouil. Cult.
	Nachts		5,425	2,0268	2,183	
19. „	9 h 30 m V		9,0	3,4807	2,585	Hunger
			24,191	8,6450	2,798	9 h 30 m V 203 gekochtes Pferdefleisch
	3 h 40 m N		10,648	3,0085	3,539	
	8 h 30 m N		8,52	2,8478	2,99	
	Nachts		19,565	6,1630	3,17	
			38,733	12,0193	3,22	
20. „	1 h 45 m N	9820	8,32	3,1566	2,635	Hunger
	Nachts		9,366	3,1657	2,959	
			17,686	6,3223	2,797	
21. „	11 h V		9,568	2,4550	3,89	9 h 30 m V 203 gekochtes Pferdefleisch
	4 h N		14,384	2,9946	4,8	
	8 h 15 m N		7,952	2,2862	3,478	
	Nachts		22,320	7,7729	2,87	
			54,224	15,5087	3,496	
						Injection von Diphtheriegift
22. „	2 h N		4,6	1,9180	2,398	Erbrechen schleimiger Massen
	Nachts		7,82	3,2941	2,37	
			12,42	5,2121	2,38	

Hund Nr. 13. Gewicht: 12050 g. Ernährung: Plasmon und Pferdefleisch.

13. December. Pankreas vollständig entfernt.

18. December. Injection von $1/2$ ccm Diphtheriebouilloncultur (Behring), 4 Tage alt, subcutan.

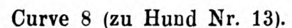
22. December. Injection von 20 + Ms. D. G. Nr. 100.

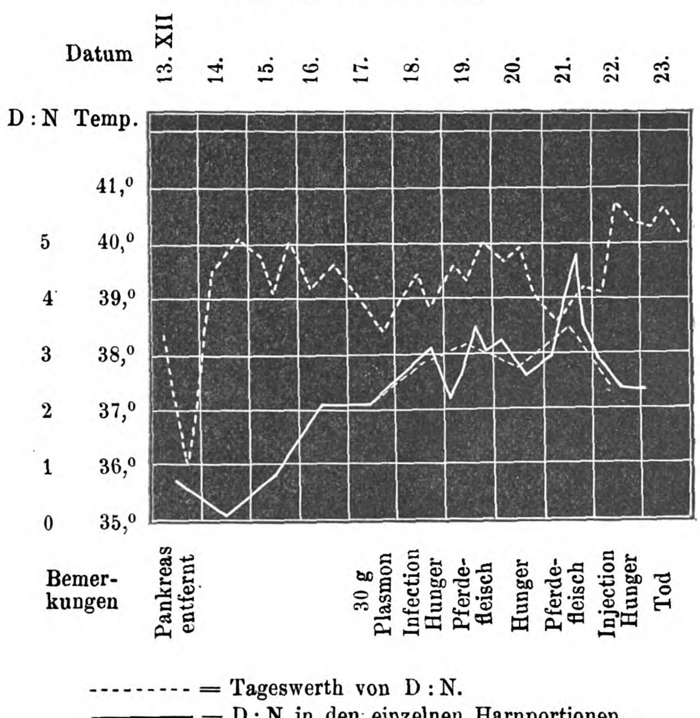
23. December. Tod bei hoher Temperatur.

Dauer des Lebens nach totaler Entfernung des Pankreas 10 Tage
Dauer des Diabetes 10 Tage.

Fieber bis 40,0 nach Injection der Cultur, bis 40,7 nach Injection des Giftes. D: N. dauernd hoch nach Infection. Tod an Diphtheriegiftwirkung.

Section: Starke Verfettung der Herzmuskelfasern; Hautnekrose an der Injectionsstelle der Diphtheriecultur; keine Spur von Peritonitis; Blase leer.


Curve 8 (zu Hund Nr. 13).



-------- = Tageswerth von D : N.
———— = D : N in den einzelnen Harnportionen.

d. Infection mit Streptokokken.

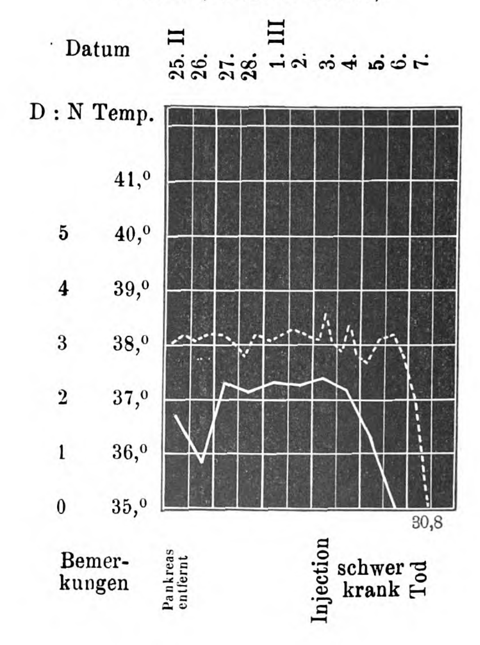
Unter dem Einfluss der Streptokokken-Infection, durch welche nur ganz geringe Temperaturschwankungen um 0,5 Grad erzeugt wurden, zeigten sich schwere Erkrankungserscheinungen, wie

VII. Streptokokken.

Hund Nr. 34.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	N	D : N	Bemerkungen
15. II	5710				Pankreas exstirpirt und transplantirt
20. =		0	5,7126		50,0 Tropon, 50,0 Plasmon täglich
21. =		0	4,7585		
22. =	5000	0	5,0822		
23. =		0	5,1265		
24. =		0	5,3939		
25. =		10,8	6,4764	1,667	Pankreasrest entfernt
26. =		2,04	2,5133	0,812	Urinverlust
27. =		14,976	6,421	2,332	
28. =		13,12	6,04996	2,17	
1. III	4410	13,282	5,681	2,338	
2. =		12,47	5,4902	2,271	
3. =		15,6	6,552	2,381	Injection von Streptokokkencultur
4. =	4020	15,498	7,1119	2,179	Schwer krank
5. =		6,434	7,8316	0,798	= =
6. =	3490	0	4,2802		Blutige Durchfälle und blutiger Abgang aus Scheide, Eiweiss im Urin seit 5. III

Curve 9 (zu Hund Nr. 34).



Durchfall, Blutungen aus der Scheide und dem Darm. Zwei Tage blieb die Zuckerausscheidung unbeeinflusst, um im Verlauf der nächsten beiden Tage unter zunehmenden Collapserscheinungen vollständig zu verschwinden.

e. Peritonitis

Wie schon oben erwähnt, schloss sich in 8 Fällen an die Pankreasexstirpation Peritonitis an. 3 dieser Fälle verliefen ganz ohne Fieber und zeigten keine Zuckerausscheidung. In einem Falle fand 5 Stunden vor dem Tode ein Fieberanstieg statt, ohne dass Zuckerausscheidung zu Stande kam. In 4 Fällen stellte sich unter gleichzeitiger Temperatursteigerung auch eine beträchtliche Zuckerausscheidung ein, die jedoch am Tage des Todes beträchtlich zu sinken pflegte. Meine Versuche sprechen also dafür, dass, wenn der Organismus nach Pankreasexstirpation von gleichzeitiger peritonitischer Infection betroffen wird und danach die Fähigkeit behält, mit Fieber auf die Infection zu reagiren, alsdann auch zunächst noch eine Zuckerausscheidung im Harn zu erfolgen pflegt. Auf die manchmal mangelnde Zuckerausscheidung bei gleichzeitiger Peritonitis ist ja bereits von v. Mering u. Minkowski und anderen aufmerksam gemacht worden, doch ist meines Wissens noch nicht auf den Zusammenhang zwischen Körpertemperatur und Zuckerausscheidung in dem von mir betonten Sinne genügend hingewiesen worden.

f. Versuche mit lebenden Tuberkelbacillen.

Die Zuckerausscheidung bei den Hunden, welche mit Tuberculose inficirt waren, zeigte ein von den bisherigen Resultaten abweichendes Verhalten. In 2 Fällen, Versuch 30 und 40, sank mit fortschreitender Tuberculose bei gleichbleibender Nahrung die Zuckerausscheidung schon frühzeitig vor dem Tode in beträchtlichem Grade herab, ohne dass etwa eine auffallende Verminderung der Stickstoffausscheidung stattgefunden hätte oder Durchfälle eintraten. Die Infection erfolgte in Versuch 30 2 Tage nach der Entfernung des subcutan transplantirten Pankreasrestes, in Versuch 40 1 Tag vor dieser Operation. In dieser Beziehung sind die Versuche also als annähernd gleichwerthig zu betrachten, und in der That ergaben beide auch eine gute Uebereinstimmung in dem Resultat. In beiden Fällen wurde fast genau elf Tage lang nach der Infection eine hohe und ziemlich gleichmässige Zuckerausscheidung beobachtet, welche alsdann bis zum Tode, der 12 Tage später erfolgte, in beträchtlichem Grade und annähernd gleichmässig abnahm.

In Versuch 35 erfolgte die Entfernung des Pankreasrestes 6 Tage nach der Infection. Die Zuckerausscheidung erreichte nicht den hohen Grad wie in den vorhergehenden Versuchen und nahm vom 17. Tage nach der Operation an bis zu dem am 36. Tage nach der Operation (42 Tage nach der Infection) erfolgenden Tode äusserst langsam ab.

Versuchsprotocolle.

Hund Nr. 30.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	Stickstoff im Harn in g	D : N	Bemerkungen
31. I	11770				Pankreas exstirpirt und transplantirt
1. II 9 h V		12,3	5,9352	2,07	
1. II	10920	0,272	5,5406	0,049	
2. =			8,5109		
3. =			9,4786		
4. =			17,4234		80 Plasmon, 80 Tropon
5. =		1,1	18,711	0,059	
6. =			12,0785		
7. =			11,8835		
8. =			18,0079		
9. =		41,52	15,5977	2,662	Pankreas entfernt
10. =		51,093	17,9393	2,847	
11. =	9660	51,24	16,226	3,158	
12. =		50,02	12,7075	3,936	Infection
13. =		58,8	21,5208	2,732	
14. =		46,53	15,3972	3,022	
15. =		54,239	18,3595	2,954	
16. =	8920	54,72	18,1093	3,022	
17. =		50,82	17,2049	2,954	
18. =		50,37	17,6704	2,85	
19. =		41,47	16,4765	2,517	Nuclein-Injection
20. =	7920	44,944	17,0482	2,636	do.
21. =		42,93	17,5621	2,444	do.
22. =		54,216	20,5218	2,642	do.
23. =		47,465	21,1435	2,245	do.
24. =		39,150	20,3406	1,925	
25. =		17,200	19,0242	0,904	
26. =		14,240	18,8146	0,757	
27. =		22,440	22,9860	0,976	Nuclein-Injection
28. =	7080	18,480	19,9338	0,927	
1. III		15,96	12,7733	1,249	
2. =		4,625	17,6897	0,262	
3. =		4,965	17,2107	0,288	
4. =	6350	1,01	4,85	0,207	
5. =					Erbrechen. Tod

Hund Nr. 30. Ernährung: 60,0 Plasmon + 60,0 Tropon in 750,0 Wasser, später 80,0 Plasmon + 80,0 Tropon in 1000,0 Wasser mit Sonde in 2 Portionen.

31. Januar. Pankreas exstirpirt und duodenales Ende unter die Bauchhaut transplantirt, darauf 8 Tage kein Diabetes.

9. Februar. Am 9. Tage Pankreasrest entfernt, darauf 14 Tage schwerer Diabetes 1:3,9—2,4, darauf 10 Tage Abnahme des Diabetes 1 : 2,2—0,2.

12. Februar. Injection von 1/10 Tuberculose Agarcultur in die linke Vena femoralis.

4. März. Exitus letalis. Dauer des Lebens:

a) nach partieller Entfernung des Pankreas 32 Tage
b) nach totaler " " " 24 "

Dauer des Diabetes 24 Tage,
Dauer der Tuberculose 20 Tage.

Keine Reaction der Körpertemperatur auf Tuberculose. Geringe Reaction der Körpertemperatur auf Nucleininjection. Langsame Abnahme des D:N. bei Tuberculose. Beeinflussung des D:N. durch Nuclein fraglich.

Section ergiebt: Enorme Abmagerung; nirgends Spuren von Fett. Bauchwunde gut vernarbt. Nirgends Reste von Pankreas. In der Bauchhöhle wenig klarer Inhalt. Magen und Darm gefüllt. Blase leer. Leber zeigt deutliche Läppchenzeichnung. Drüsen im Mesenterium geschwollen. Lungen reichlich durchsetzt von kleinen bis hirsekorngrossen, glasig durchscheinenden Knötchen ohne makroskopisch sichtbare Verkäsung. Drüsen am Hilus geschwollen, doch nicht sehr stark. Herz bräunlich, klein; aber ohne Zeichen von Verfettung.

Hund, weibl., Nr. 35. Ernährung: 60,0 Plasmon + 60,0 Tropon in 750,0 Wasser mit der Sonde.

15. Februar. Pankreas exstirpirt und duodenales Ende unter die Haut transplantirt, darauf 17 Tage kein Diabetes.

27. Februar. Injection von einer Platinöse Tuberkelbacillen in die rechte Vena femoralis.

5. März. Am 18. Tage nach Transplantation, am 8. Tage nach Infection Pankreasrest entfernt, darauf 36 Tage lang Diabetes (1 : 2,3 —0,5).

11. April. Kein Zucker. Exitus letalis.

Dauer des Lebens:

a) nach partieller Entfernung des Pankreas 54 Tage
b) nach totaler " " " 36 "

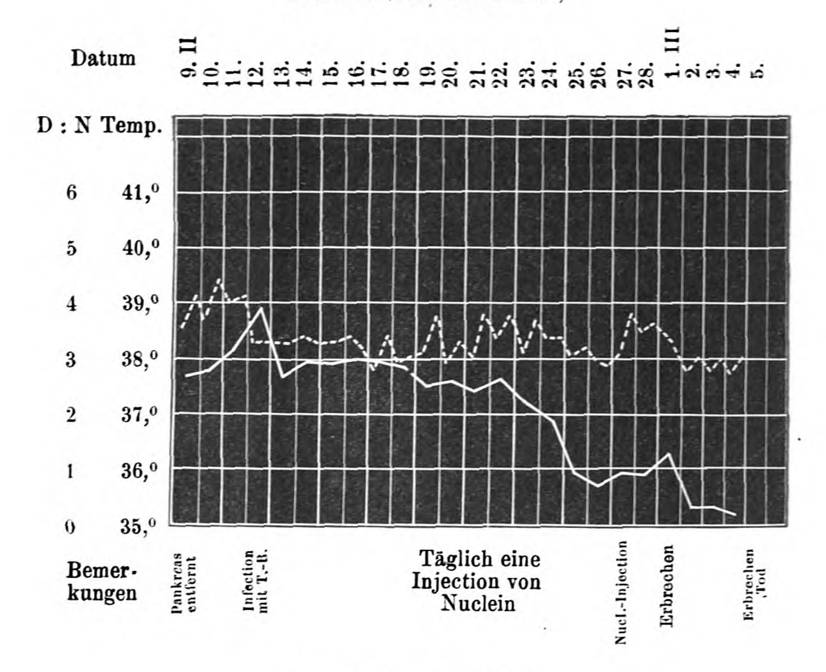
Dauer des Diabetes 36 Tage.
Dauer der Tuberculose 42 Tage.

Keine Reaction der Körpertemperatur auf Tuberculose.

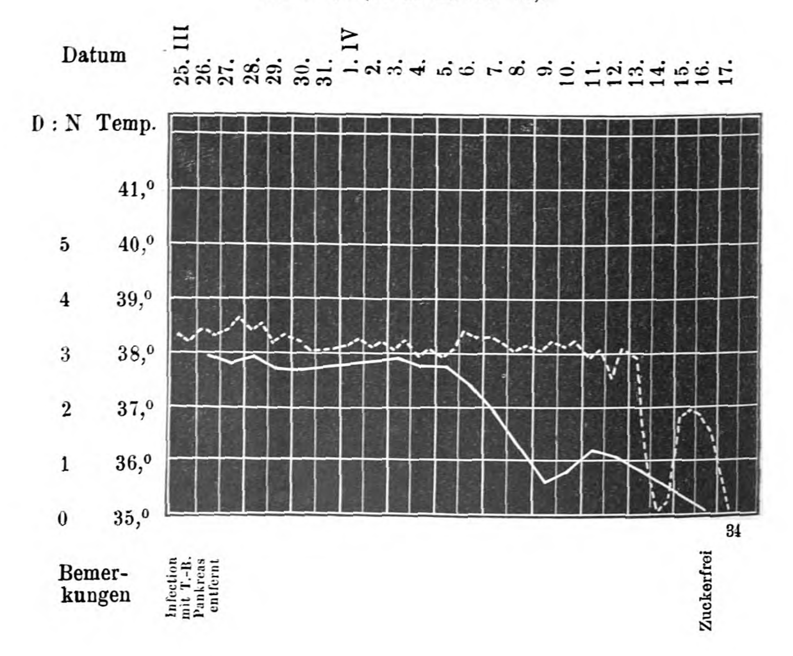
Geringe Reaction der Körpertemperatur auf Tuberculin Koch, Nuclein Behring und Abscess. Langsame Abnahme des D:N. bei Tuberculose.

Section: In den Lungen, besonders der rechten, im Ganzen sehr spärliche, graue, nicht verkäste Knötchen. Im lockeren Zellgewebe quillt überall, besonders stark im Mediastrium, Olivenöl hervor. Sehr starker Fettschwund; doch nicht gänzlicher. Keine Reste von zurückgebliebenem Pankreas.

Curve 10 (zu Hund Nr. 30).



Curve 11 (zu Hund Nr. 40).



Hund, weibl., Nr. 40. Ernährung: 80,0 Plasmon + 80,0 Tropon in 1000,0 Wasser in 2 Portionen mit der Sonde.

13. März. Pankreas exstirpirt und duodenales Ende unter die Haut transplantirt, darauf 12 Tage leichter Diabetes, ca. 1 : 1,3—1,8.

25. März. Injection von einer Platinöse Tuberkelbacillen in Hautvene am rechten Hinterbein.

26. März. Am 13. Tage Pankreasrest entfernt, darauf 11 Tage lang schwerer Diabetes, ca. 1 : 2,8—3,0. Darauf 10 Tage langsame Abnahme des Diabetes 1,0 : 2,4 — 0,0.

17. April. Exitus letalis.

Dauer des Lebens:
a) nach partieller Entfernung des Pankreas 34 Tage
b) nach totaler " " " 22 "

Dauer des Diabetes:
a) nach partieller Entfernung des Pankreas 32 Tage
b) nach totaler " " " 20 "

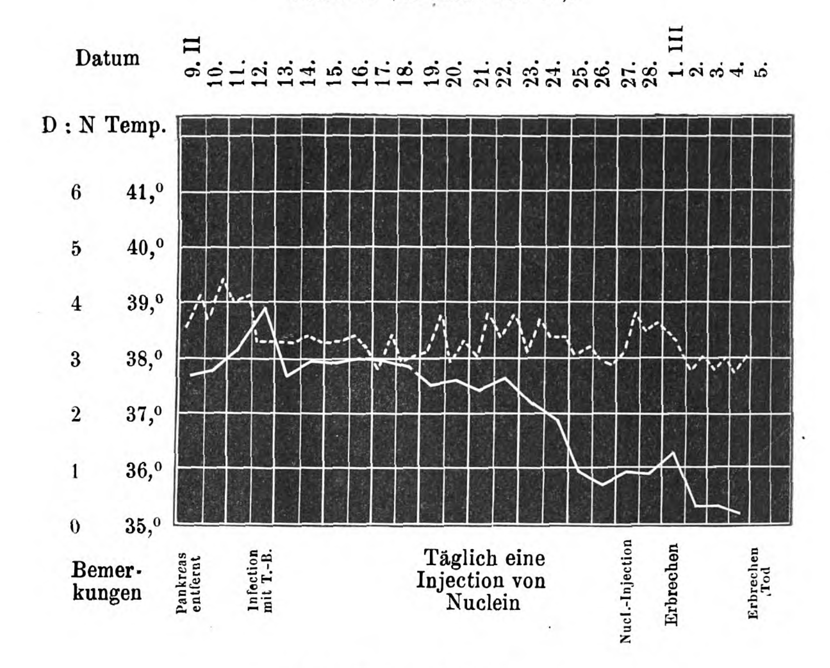
Dauer der Tuberculose 23 Tage.

Keine ausgesprochene Reaction der Körpertemperatur auf Tuberculose. Langsame Abnahme des D:N. bei Tuberculose.

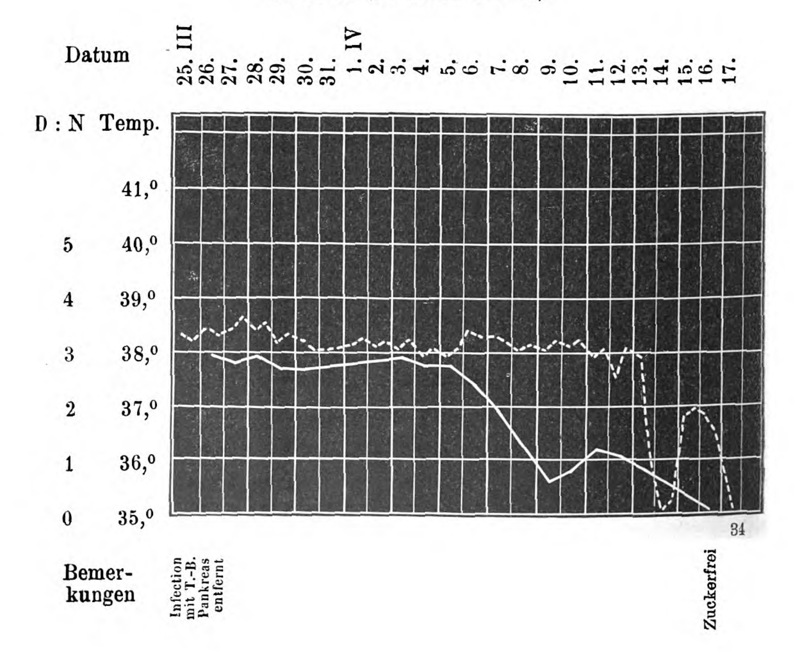
Hund Nr. 40.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	N	D : N	Bemerkungen
13. III	12600				Pankreas exstirpirt und transplantirt
17. "		18,48	7,6107	2,44	
18. "		5,135	6,5586	0,783	
19. "		12,068	10,2578	1,176	80 Plasmon, 80 Tropon
20. "	11440	27,52	16,7356	1,644	
21. "		5,55	6,0917	0,911	
22. "		28,0	17,375	1,61	
23. "		20,72	11,8933	1,742	
24. "		22,032	12,3151	1,789	
25. "		22,815	12,4215	1,837	Infection mit Tuberkelbacillen
26. "		41,86	14,065	2,976	Pankreasrest entfernt
27. "	10450	41,36	14,676	2,818	
28. "		43,515	14,77	2,946	
29. "		43,47	16,06	2,707	
30. "		46,8	17,3355	2,7	
31. "		54,488	nicht		
1. IV		51,62	bestimmt		
2. "		61,2			
3. "	9310	58	19,936	2,9	
4. "		49,2	17,794	2,765	
5. "		61,776	22,1707	2,787	
6. "	8380	46,25	19,3473	2,39	
7. "		37,08	19,4382	1,908	
8. "		28,2	20,727	1,36	
9. "		10,36	15,7472	0,66	
10. "		16,0	19,488	0,821	
11. "		22,32	17,7593	1,257	
12. "	7360	20,152	17,4406	1,155	
13. "		12,32	15,9667	0,772	

Curve 10 (zu Hund Nr. 30).



Curve 11 (zu Hund Nr. 40).



Hund, weibl., Nr. 40. Ernährung: 80,0 Plasmon + 80,0 Tropon in 1000,0 Wasser in 2 Portionen mit der Sonde.

13. März. Pankreas exstirpirt und duodenales Ende unter die Haut transplantirt, darauf 12 Tage leichter Diabetes, ca. 1 : 1,3—1,8.

25. März. Injection von einer Platinöse Tuberkelbacillen in Hautvene am rechten Hinterbein.

26. März. Am 13. Tage Pankreasrest entfernt, darauf 11 Tage lang schwerer Diabetes, ca. 1 : 2,8—3,0. Darauf 10 Tage langsame Abnahme des Diabetes 1,0 : 2,4 — 0,0.

17. April. Exitus letalis.

Dauer des Lebens:
a) nach partieller Entfernung des Pankreas 34 Tage
b) nach totaler " " " 22 "

Dauer des Diabetes:
a) nach partieller Entfernung des Pankreas 32 Tage
b) nach totaler " " " 20 "

Dauer der Tuberculose 23 Tage.

Keine ausgesprochene Reaction der Körpertemperatur auf Tuberculose. Langsame Abnahme des D:N. bei Tuberculose.

Hund Nr. 40.

Datum	Gewicht	Zucker im Harn in g	N	D : N	Bemerkungen
13. III	12600				Pankreas exstirpirt und transplantirt
17. "		18,48	7,6107	2,44	
18. "		5,135	6,5586	0,783	
19. "		12,068	10,2578	1,176	80 Plasmon, 80 Tropon
20. "	11440	27,52	16,7356	1,644	
21. "		5,55	6,0917	0,911	
22. "		28,0	17,375	1,61	
23. "		20,72	11,8933	1,742	
24. "		22,032	12,3151	1,789	
25. "		22,815	12,4215	1,837	Infection mit Tuberkelbacillen
26. "		41,86	14,065	2,976	Pankreasrest entfernt
27. "	10450	41,36	14,676	2,818	
28. "		43,515	14,77	2,946	
29. "		43,47	16,06	2,707	
30. "		46,8	17,3355	2,7	
31. "		54,488	nicht bestimmt		
1. IV		51,62			
2. "		61,2			
3. "	9310	58	19,936	2,9	
4. "		49,2	17,794	2,765	
5. "		61,776	22,1707	2,787	
6. "	8380	46,25	19,3473	2,39	
7. "		37,08	19,4382	1,908	
8. "		28,2	20,727	1,36	
9. "		10,36	15,7472	0,66	
10. "		16,0	19,488	0,821	
11. "		22,32	17,7593	1,257	
12. "	7360	20,152	17,4406	1,155	
13. "		12,32	15,9667	0,772	

Die Verhältnisse lagen beim diabetischen Hunde also im Ganzen ähnlich, wie sie bei der Tuberculose, welche den menschlichen Diabetiker befällt, beobachtet werden. Die Temperatursteigerung, welche ich zwar nur im geringen Grade durch Injection von Nuclein erzielen konnte, schien mir von keiner nennenswerthen Bedeutung zu sein. Während also unter dem Einflusse der Diphtheriebacillen, der Streptokokken und zwei Bacteriengiften keine auffallende Beeinträchtigung der Zuckerausscheidung erfolgte, gleichgültig, ob sich dabei Steigerung der Körpertemperatur oder gesteigerte Muskelthätigkeit geltend machte, so trat nach Infection mit Tuberkelbacillen speciell bei der Lungentuberculose, schliesslich eine beträchtliche Verminderung der Zuckerausscheidung ein. Inwieweit hier der Einfluss der Tuberculose reicht, kann mit Sicherheit schwer abgemessen werden, zumal von Hédon (15) und Thiroloix (16) nach zweizeitiger Operation spontan leichtere und unregelmässige Formen des Diabetes beobachtet wurden.

Ich möchte jedoch angesichts der sich allmählich einstellenden Verminderung der Zuckerausscheidung auch darauf hinweisen, dass die diabetisch tuberculösen Hunde zu jener Zeit, wo eine Verminderung der Zuckerausscheidung stattfand, sich bereits in einem weit vorgeschrittenen Zustande des Körperzerfalles, besonders des Fettschwundes befinden, und die Möglichkeit hervorheben, dass der Organismus unter dem Einfluss der Tuberculose mit zunehmendem Fettschwund vielleicht die Fähigkeit wieder gewinnt, die im Körper entstehenden Kohlehydrate an Stelle des Fettes zu verbrennen.

Jedenfalls sprechen die von mir nach Infection von Diphtheriebacillen und Streptokokken, sowie theilweise auch nach unwillkürlicher peritonitischer Infection gewonnenen Resultate zunächst nicht für die von Minkowski geäusserte Möglichkeit, dass nämlich unter dem directen Einfluss der Mikroorganismen eine Zuckerzersetzung im Körper stattfindet. Die Tuberculose nimmt als chronisch[1]) verlaufender Process eine Sonderstellung ein und kann den eben genannten Vorgängen nicht ohne Weiteres gleichwerthig zur Seite gestellt werden.

Nach meinen Untersuchungen ergiebt sich also, dass fieberhafte Steigerung der Körpertemperatur, wenn dieselbe durch Einführung von Bacteriengiften in den Organismus hervorgerufen ist, an und für sich nicht den Kohlehydrat-Stoffwechsel beim diabetisch ge-

1) Eine Andeutung der Zuckerabnahme, ähnlich wie bei Tuberculose, finden wir auch in dem mehr chronisch verlaufenden Fall von Diphtherievergiftung Nr. 38.

machten Hunde zu beeinträchtigen braucht, desgleichen nicht acut verlaufende Infectionen. Unter dem Einfluss der Tuberculose vermag dagegen der diabetische Organismus Zeit und Gelegenheit zur Entfaltung von Kräften zu gewinnen, welche eine Herabsetzung der Zuckerausscheidung im Harn herbeizuführen im Stande sind.

Literaturverzeichniss.

1. Liebermeister, Ueber Wärmeregulirung und Fieber. Sammlung klin. Vortr. 1871. Nr. 19.
2. Nebelthau, Calorimetrische Untersuchungen am hungernden Kaninchen im fieberfreien und fieberhaften Zustande. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXXI. N F XIII. S. 293.
3. Krehl und Matthes, Untersuchungen über den Eiweisszerfall im Fieber und über den Einfluss des Hungers auf dasselbe. Archiv für experiment. Pathol. u. Pharmakol. XL. Bd. S. 430.
4. Naunyn, Beiträge zur Fieberlehre. Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftl. Medicin. 1870. S. 159.
5. Schleich, Ueber das Verhalten der Harnstoffproduction b. künstl. Steigerung der Körpertemp. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1875. IV. Bd.
6. Topp, Ueber den Einfluss heisser Bäder auf den menschlichen Organismus. Diss. Halle 1893 und Ther. Mon. 1894.
7. Winternitz, Ueber den Einfluss heisser Bäder auf den respiratorischen Stoffwechsel des Menschen. Klin. Jahrh. Bd. 7. S. 1.
8. May, Der Stoffwechsel im Fieber. Habilitationsschrift München 1893.
9. Poll, Ueber alimentäre Glycosurie bei fieberhaften Infections-Krankheiten. Arbeiten aus dem städtischen Krankenhause 1896. Frankfurt a. M. 1896.
10. de Campagnolle, Eine Versuchsreihe über alimentäre Glycosurie im Fieber. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 60.
11. Naunyn, Der Diabetes melitus. Wien 1898. S. 141.
12. Mohr, Ueber den Einfluss fieberhafter Erkrankungen auf die Glycosurie beim Diabetes. Klin. Med. Bd. 42. Heft 5 und 6. Cap. XXVI.
13. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes melitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXI. S. 85.
14. v. Mering und Minkowski, Diabetes melitus nach Pankreasexstirpation. Ebenda. Bd. XXVI. 1889.
15. Hédon, Exstirpation du pancréas, diabète sucré expérimental. Arch. de méd. expérimentale 1891. Nr. 1.
16. Thiroloix, Le diabète pancreatique. Paris 1892.

XXIII.

Aus der medicinischen Universitäts-Poliklinik zu Königsberg i. Pr.

Ueber den Schluckmechanismus.

Von
Professor Dr. Jul. Schreiber.

(Mit 9 Abbildungen.)

I. Theil.

Vermittelst der Pharynxmusculatur wird die Nahrung in den Speiseröhreneingang befördert; in den Magen gelangt sie getragen von der Schlauchperistaltik des Oesophagus.

Der Oesophagus nimmt demnach, wie schon sein Name ausdrücken will, als Speiseträger am Schluckact activ theil.

Diese bis in die achtziger Jahre des abgelaufenen Jahrhunderts giltige Lehre hat durch die Untersuchungen Kronecker's und seiner Schüler und Mitarbeiter eine wesentliche Umgestaltung erfahren. Nach ihnen hätte man die Speiseröhre als einen im wesentlichen untergeordneten Factor im Schluckmechanismus anzusehen, mehr als das Ansatzrohr, durch welches der in der Mundrachenhöhle gelegene musculäre Spritzapparat die Speisen mit überraschender Geschwindigkeit in den Magen hinabspritzt. „Die Rachenhöhle ist nämlich beim normalen Schlucken luftdicht abgeschlossen, einem Spritzraume vergleichbar, dessen Stempel die Zungenwurzel nebst Kehlkopf bildet. Hierdurch werden alle in diesem Raume angesammelten Massen (auch flüssige wie gasförmige) nach dem Orte geringsten Widerstandes verdrängt, d. h. durch den Oesophagus in den Magen gespritzt, bevor noch die Peristaltik sich geltend machen kann.“ [1]) Ihr, der Peristaltik, verbleibe lediglich die Aufgabe, das Ansatzrohr nachzufegen, bezw. die vor der tonisch geschlossenen Cardia zurückgehaltenen Schluckmassen in den Magen zu „pressen“.

1) Monatsbericht der Königl. preuss. Akademie der Wissenschaften. Berlin 1881.

Diese bestechend einfache Auflösung des complicirten physiologischen Vorganges haben Kronecker und Meltzer auf anscheinend eindeutige, zum Theil recht sinnreiche Versuche und Untersuchungen zu basiren gewusst und sie in anregendster Form dargestellt.[1]) Unbestreitbar bleibt auch ihr Verdienst, gezeigt zu haben, auf wie einfache Weise derartige Versuche an Menschen auszuführen sind, bei welchen etwa Diagnose oder Behandlung die Einführung von Schlundsonden erfordern. Und so bin ich dazu gelangt, bei einer Reihe geeigneter Personen die nachfolgenden Untersuchungen*) vorzunehmen.

„Wie lange währt es, bis eine dem Reflexmechanismus zum Verschlucken übergebene Masse vom Pharynxraume in den Magen gelangt?" Die Antwort Kronecker's und Meltzer's auf diese von ihnen selbst gestellte Frage lautet: spätestens 0,1 Secunde.

M. hatte sich daran gewöhnt von zwei, mit je einem elastischen Ballon versehenen Schlundröhren ein dickeres im Oesophagus, ein dünneres im Rachenraume stundenlang zu halten; das freie, zwischen den Zähnen ruhende Sondenendstück überzog je ein Gummischlauch, der in bekannter Weise mit Marey'schem tambour enregistreur, Zeitschreiber und rotirender Trommel in Verbindung gebracht wurde; durch ein zwischengeschaltetes T-Rohr am Oesophagusschlauch konnte dessen Ballon, „da der Oesophagus in seinen verschiedenen Tiefen verschiedene Weite hat . . . . entsprechend stark" aufgeblasen werden.

Mit solcher Armatur schien jede dem Schluckact folgende Druckänderung im Pharynx wie in beliebiger Tiefe des Oesophagus graphisch leicht registrirbar.

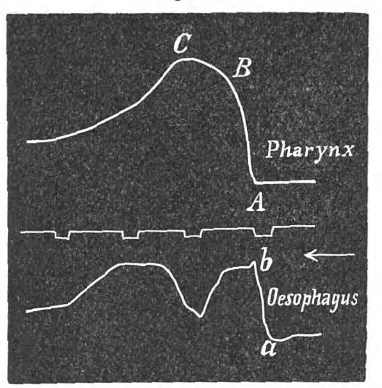
Und in solcher Weise gelangten K. und M. zu den, in ihrer zusammenfassenden Arbeit (l. c.) auf Tafel IX wiedergegebenen Curvenbildern, aus welchen sie wie gesagt zunächst das Resultat zogen, in spätestens 0,1 Secunde werden „flüssige und weiche Speisen durch die ganze Schluckbahn bis zum Magen (bezw. bis gegen die

1) H. Kronecker und S. Meltzer. Der Schluckmechanismus, seine Erregung und seine Hemmung. Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiolog. Abtheilung, Du Bois-Reymond. Jahrgang 1883. Supplementband.

*) Dieselben sind 1895—1897 ausgeführt und bis jetzt fortgesetzt worden; nach Kr. und M. mit Hilfe der graphischen Registrirmethode. Letztere durch roentgenoskopische Beobachtungen zu ergänzen bezw. zu ersetzen, erwies sich aussichtslos; vergl. darüber W. B. Cannon und A. Moser, The american Journal of Physiology Vol. I. Nr. 1. 1898.

Cardia)[1]) hinabgespritzt, bevor Contractionen der Pharynx- und Oesophagusmuskeln sich geltend machen können".

Figur 1.



(Fig. 3 aus Taf. IX v. K. u. M.)

Sie deduciren wie folgt: nach einem Schluck Wasser werden von den Registrirapparaten im Pharynx und Oesophagus synchron nebenstehende Curven Fig. 1 gezeichnet; da dieselben unmittelbardem Schluckacte folgen, so ist es wahrscheinlich, dass sie der verschluckten Masse ihre Entstehung verdanken derart, dass AB wie ab gedrückt werden, sobald die Schluckmasse an den Ballons im Pharynx wie im Oesophagus vorbei gespritzt wird. AB und ab wären somit die „Spritzmarken" im graphischen Schluckablaufe. Beweis hierfür: Marke ab fehlt, wenn leer, und wächst, wenn mehr geschluckt wird. Da weiterhin die Marken AB und ab selbst an tiefster Stelle im Oesophagus nachweislich nicht später aufeinander folgen als in 0,1 Secunde, so darf auch als erwiesen gelten, dass die Schluckmasse mit dieser Augenblicksgeschwindigkeit den Oesophagus passirt, d. h. so rasch und früher als die in BC registrirte Contraction der Constrictores pharyngis langsam abläuft; durch letztere würden lediglich an den Pharynxwänden hängengebliebene Speisereste „nachgespritzt".

Die nachstehenden Curven No. 2—7 sind (bei einem 45jährigen Manne) in genauer Wiederholung der K. und M.'schen Versuchsanordnung gewonnen worden. Wie bei K. und M. enthält demnach die jeweilige obere Reihe die Schluckcurve des Pharynx, die untere die des Oesophagus in Abständen von 4 bis 22 cm Tiefe; unter beiden die Secundenmarken.

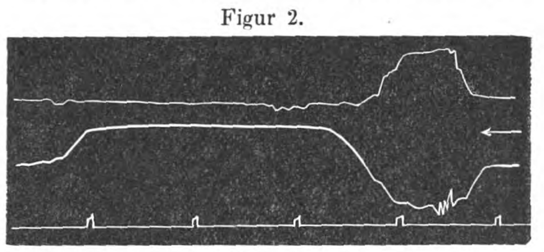
In Uebereinstimmung mit K. und M. folgt ersichtlich auch hier auf jede Schluckmarke des Pharynx in der oberen Reihe eine solche des Oesophagus in der unteren; in beiden, kurzverlaufend, die

---

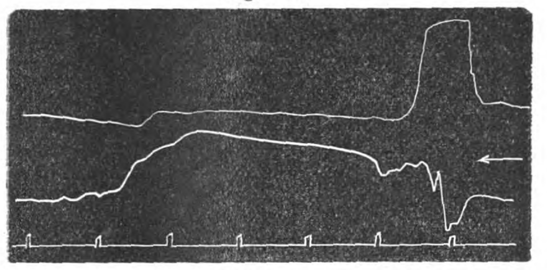
1) A further experimental contribution to the knowledge of the mechanism of deglutition. by S. J. Meltzer. The journal of experiment. Medic. Vol. II. 1897. Experimenteller Nachweis, dass — jedenfalls bei Hunden und Kaninchen — die Schluckmasse erst mit der letzten peristaltischen Welle d. h. nach 4 und bezw. 2 Secunden in den Magen befördert werde.

sogen. „Spritzmarke"; links von dieser in der unteren Reihe die „sanfter auf- und absteigende" Marke der peristaltischen Bewegung. Bei oberflächlicher Betrachtung unterscheiden sich die beiderseitig auf gleiche Weise gewonnenen Bilder nicht sonderlich von einander; nicht mehr als anscheinend durch den unerheblichen Umstand, dass die meinigen nicht bei ein und derselben Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel gezeichnet und daher untereinander wie mit denen von K. und M. nicht so glatt vergleichbar sind. Genauer betrachtet ist beider Unterschied jedoch ein wesentlicher: denn die fraglichen „Spritzmarken" folgen bei mir durchaus nicht in spätestens 0,1 Secunde auf einander, sondern zum Beispiel

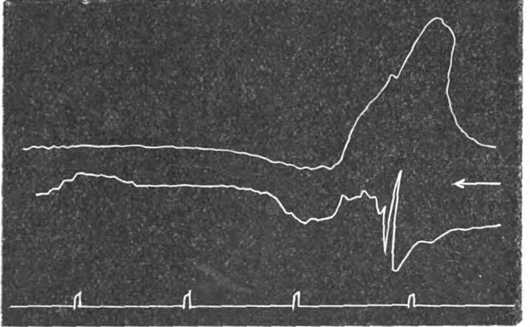
Figur 2.



Figur 3.



Figur 4.



in	Nr.	2 —	Tiefe von	4	cm	nach ca.	0,0	Secunden
„	„	3 —	„ „	7	„	„ „	0,0	„
„	„	4 —	„ „	12	„	„ „	0,25	„
„	„	5 —	„ „	14	„	„ „	0,2—0,3	„
„	„	6 —	„ „	17	„	„ „	0,4	„
„	„	7 —	„ „	22	„	„ „	0,6	„ ;

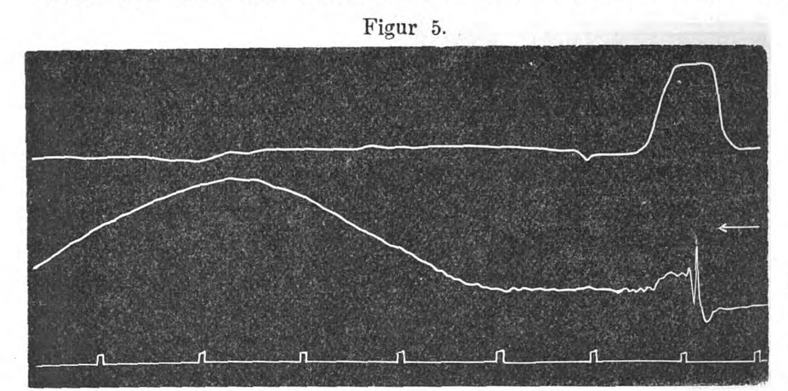
eher also folgen sie viel langsamer und anscheinend mit der Länge des Weges proportional sich verspätend.

Immer ist jedoch auch dies nicht der Fall; denn wie andere Beobachtungen bei ein und derselben Person, in ein und derselben Sitzung ergeben, wechseln jene Zeitfolgen; können erheblich kürzere

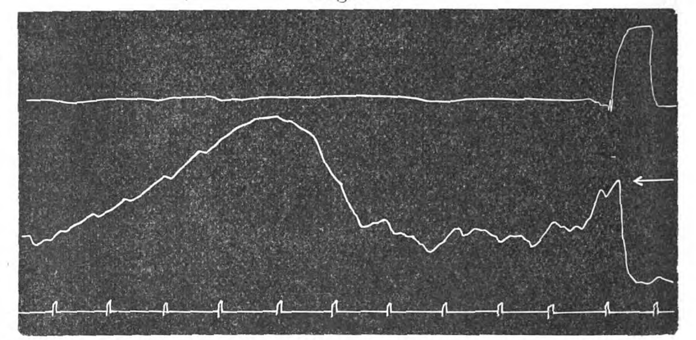
in tieferen, relativ längere in höheren Abschnitten des Oesophagus gefunden werden.

Unsere Schluckmarken unterscheiden sich aber auch in folgendem:

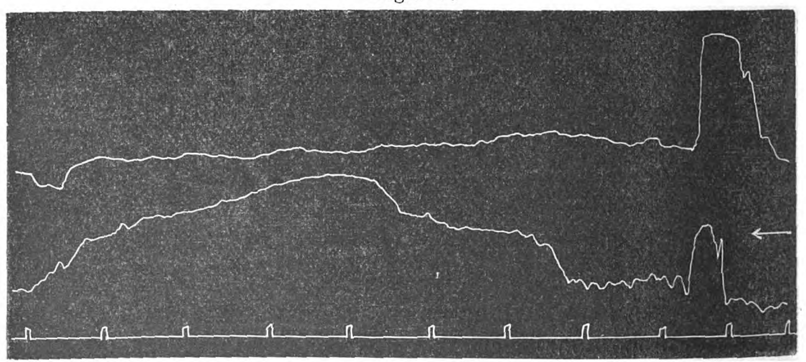
Figur 5.



Figur 6.



Figur 7.



nach K. und M. soll nur „wenn der Ballon am Oesophaguseingange liegt“ die Spritzmarke „immer negativ“ sein. In ihren Curven ist derlei nie bemerkbar, auch nicht bei denjenigen aus 4 und 2 cm

Oesophagustiefe. Dem gegenüber finde ich wie in No. 2 und 3 bei 4 und 7 cm Tiefe die Spritzmarken noch absolut negativ, in No. 4 und 5 bei 12 und 14 cm Tiefe noch relativ negativ; erst in No. 6 und 7 bei 17 cm und darüber hinaus positiv. Constant ist aber auch dieses Verhalten bestimmt nicht.

Noch grösser wird die Differenz in den beiderseitig gewonnenen Resultaten mit der Wiederholung ihres „entscheidenden“, an sich recht sinnreichen, „demonstrativen“ Versuches:

„Ein Stückchen blaues Lackmuspapier wurde in eine hohle Schlundsonde zum blinden Ende derselben vorgeschoben, bis es an den Seitenöffnungen frei zu Tage trat. An dem Stückchen Papier war ein langer Faden befestigt, den man zum offenen Ende der Sonde heraushängen liess. Eine so armirte Sonde wurde in den Oesophagus geschoben, bis die Seitenfenster mit dem Lackmuspapier in eine Tiefe von 18 cm vom Oesophaguseingang gelagert waren. Dorthin gelangt, gemäss unseren Erfahrungen, die peristaltische Welle ca. 6 Secunden nach dem Schluckbeginn.

Wenn man einen Schluck Essig genommen und sogleich nach dem Schluckbeginn (jedenfalls nicht später als 0,5 Secunde darnach) das Lackmuspapier an dem Faden rasch aus der Sonde herauszog, so war bereits die Einwirkung von Säure auf das Reagenspapier deutlich ausgesprochen.“[1])

Die Richtigkeit des Ergebnisses vorausgesetzt, würde dasselbe meines Erachtens nur zeigen, dass die Schluckmasse einen grossen oder den grössten Theil der Oesophagusbahn in spätestens 0,5 Secunden zu durchlaufen vermöge; in 0,5 nicht in 0,1 Secunden, nicht also in der Augenblickszeit, in welcher die „Spritzmarke“ erzeugt werden soll.

Immerhin könnte aber auch solchem Resultate, wäre es nur constant nachweisbar, ein approximativer Werth nicht abgesprochen werden. Ich habe daher diesen Versuch an verschiedenen Personen wiederholt. Er ist jedoch beiläufig durchaus nicht so leicht ausführbar, als er sich liest; er hat vielmehr seine mannigfachen Tücken. Z. B. verschluckter Mundschleim überzieht gelegentlich vor dem entscheidenden Schluck das in der Sondenöffnung liegende Reagenspapier und verhindert oder erschwert das nothwendig blitzartig rasche Eindringen der später verschluckten Säure.

---

1) Cannon und Moser, The movements of the food in the Oesophagus. The american Journal of Physiology. Vol. I. 1898., geben an, diesen Versuch — an Menschen? — wiederholt zu haben und zu demselben Resultate gelangt zu sein; sie fanden „im Laufe einer halben Secunde nach der Erhebung des Larynx“ das von ihnen verwandte und für zweckmässiger gehaltene Kongopapier durch ½ Proc. Milchsäure entfärbt. Sie machen hierbei auf eine Fehlerquelle aufmerksam, welche Beachtung verdient: das im Schlundrohr befindliche Reagenspapier könne nämlich eventuell durch Aufstossen, d. h. durch hochgetriebenen Mageninhalt roth bezw. blau verfärbt werden.

Dem entscheidenden Schluck der Säure kann weiterhin ein von der Versuchsperson wie vom Experimentator übersehener kurzer Vorschluck vorangegangen sein, sodass wenn 0,5 Secunde nach dem Commando Schluck die Extraction des Reagenspapieres erfolgt, die Säure thatsächlich viel längere Zeit gehabt hat zur Stelle des Reagenspapieres zu gelangen. Und dann: wie mögen K. und M. die Zeit der Extraction von 0,5 Secunde nach dem Schluckbeginn präcise festgestellt haben? Ich will daher ausführlicher mittheilen, wie ich verfahren bin:

Ein Assistent beobachtete die Schluckbewegung am Larynx des Untersuchten sowie den Moment nach dem Commando „Schluck", in welchem ich das Reagenspapier aus der Sonde zu ziehen begann, beides auf eine rotirende Trommel markirend, an welcher ein elektrischer Zeitschreiber Fünfzigtheile einer Secunde zeichnete.

Exacter für das rasche Hinausziehen des Reagenspapieres schien mir, dasselbe statt an einen immerhin dehnbaren Seidenfaden an einen dünnen, aber steifen Fischbeinmandrin zu befestigen.

Erster Versuch. Sonde in 18 cm Tiefe im Oesophagus eines Mannes R. 29 Jahre. Ich war bemüht, nach spätestens 0,5 Secunden das Reagenspapier zu extrahiren; thatsächlich verlief zwischen Schluck- und Extraktionsbeginn das erste Mal 0,8, das zweite Mal 1,16 Secunden und beide Versuche führten zu einem negativen Ergebnisse.

Bei einer späteren Wiederholung desselben Versuches drückte der Assistent Schluck- wie Zugbeginn auf eine, in seiner Hand befindliche Luftkapsel, deren Zeichenfedern der rotirenden Trommel auflagen.

Resultat: nach 0,88 Secunden Kongopapier*) ungebläut
„ 1,18 „ „ „
(Nach Verlängerung des Zeitintervalls positiv).

Um den Moment von Schluck- und Zugbeginn zeitlich noch exacter zu markiren und den Versuch seiner ganzen Anlage nach in vollste Uebereinstimmung mit den Eingangs mitgetheilten zu gestalten, wurde bei einer anderen Person (R. L. 17 Jahre) der Pharynxballon eingeschaltet, sowie an den Griff des das Reagenspapier führenden Fischbeinmandrins ein Tambour enregistreur befestigt. So mussten Schluck- wie Zugbeginn momentan signalisirt und registrirt werden. Die Sonde endete im vorliegenden Versuche nur 15 cm tief; die Länge dieses Oesophagus betrug, nach meiner Methode gemessen, nur 19—20 cm.

---

*) Schluckflüssigkeit = 0,2—0,3 Proc. Salzsäurelösung.

Resultat	nach	0,44	Secunden	negativ
„	„	0,66	„	„
„	„	0,78	„	„
„	„	1,0	„	„
„	„	1,08	„	positiv.

Bei einer dritten Person (X. 36 Jahre), in einer Tiefe von 18 cm:

Resultat	nach	0,4	Secunden	Lackmuspapier*)	nicht	geröthet
„	„	0,8	„	„	„	„
in einer Tiefe von 23—24 cm						
	nach	0,8	Secunden	„	„	„
	„	1,0	„	„		„
	„	0,8	„	„	„	„
	„	0,7	„	„		„
	„	0,8	„	„		„
	„	0,8	„	„	„	„

Nach diesen an verschiedenen Personen gewonnenen Versuchsergebnissen scheinen die Schluckverhältnisse doch recht wesentlich anders zu liegen, scheinen sie mindestens individuell sehr zu schwanken und zwar in dem Maasse, dass, wollte man, den K. und M'schen Lehrsatz weiter fassend, sagen, geschluckte Flüssigkeit passire wenn auch nicht in 0,1 so doch in weniger als 0,5 Secunde die Speiseröhre bis nahe zur Cardia, auch dieser Satz als allgemein giltig bewiesen nicht erachtet werden kann.

Ja, die soeben mitgetheilten Versuchsergebnisse lassen sogar die Annahme zu, dass in einer ganzen Secunde der Schluckmechanismus nicht immer das zu leisten vermag, was er nach K. und M. in der zehnmal kürzeren Zeit regelmässig soll leisten können.

Die Spritzmarke im Oesophagus und Pharynx.

K. und M. gehen zum Beweise der Reellität ihrer „Spritzmarken" von der Voraussetzung aus, dass die entsprechenden Ascensionen AB und ab in Fig. 1 nicht anders als durch den Druck des „schnell durchgespritzten Schluckes veranlasst werden".

Hinsichtlich AB, der Pharynxascension, sagen sie, dass dieselbe „offenbar so zu deuten" sei; für ab, die Oesophagusascension, versuchen sie es mit der vermeintlichen Thatsache zu beweisen, „dass die Marke an Höhe mit der Menge des Geschluckten wächst" und fehlt beim „Leerschlucken". „Die Gewissheit, dass sie vom Wasser des Schluckes selbst gedrückt werde", ergebe aber jener „entscheidende, demonstrative Versuch", dessen ich soeben Erwähnung gethan habe.

*) Schluckflüssigkeit = Essig.

Ich erinnere, dass letzterer ein solches Ergebniss vermissen liess, selbst nicht einmal geeignet befunden wurde, die untergelegte Frage präcise zu beantworten. Aehnlich scheint es bei näherer Betrachtung mit den übrigen Beweiselementen sich zu verhalten.

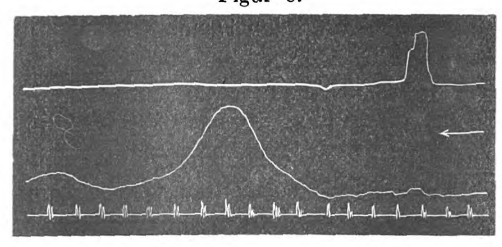
Zunächst: wenn wirklich AB und ab durch den Druck des an den Ballon im Pharynx wie im Oesophagus vorbeigespritzten Schluck Wassers entstehen, wie kommt es, dass nur ab, die Druckmarke des Oesophagus, sich abhängig erweist von der Menge des Geschluckten? wie vollends, dass beim „Leer"-schlucken nur diese, nur ab fehlen soll, nicht aber auch AB die Pharynxmarke? Sind AB und ab physikalisch gleich bedingt, so müssen sie unter gleicherweise veränderten Bedingungen dieselbe Abhängigkeit von letzteren zeigen, oder — sie sind eben nicht gleich bedingt. Und dass sie es wirklich nicht sind, werde ich später zeigen.

Hier genüge darauf hinzuweisen, dass die Angaben von K. und M. hinsichtlich der Oesophagusmarke — offenbar irrthümlich — auch insofern nicht zutreffen, als die das „Leer"-schlucken demonstrirende Curve (Tafel IX, Fig. 1) gar nicht nach Leerschlucken entstanden, sondern, wie in ihrer Arbeit Pag. 361 angemerkt ist, nachdem „eine kleine Wassermenge geschluckt" wurde.

Den Beleg dafür, dass nach Leerschlucken die sog. Spritzmarke im Oesophagus fehle, haben K. und M. somit nicht erbracht.

Und ist er zu erbringen? Nein; denn, wie sie selbst in einer früheren Mittheilung nicht ohne Grund und bis zu einem gewissen Grade durchaus zutreffend bemerken, „wenn aber leer geschluckt, d. h. ohne aufgenommene Massen, dann erscheint häufig anstatt der positiven Schluckmarke eine negative . . . .".

Figur 8.



Mit anderen Worten: auch nach Leerschlucken signalisirt wie der Pharynxballon regelmässig, so der Oesophagusballon häufiger eine Spritzmarke gerade als ob voll geschluckt worden wäre. Ohne „Anspritzen" kann also dort wie hier eine „Spritzmarke" sichtbar werden und wie Fig. 8 zeigt, beiläufig fehlen trotz Vollschlucks; folglich kann sie in dieser Weise nicht, mindestens nicht ausschliesslich so, wie K. und M. voraussetzen, entstanden sein, noch entstehen.

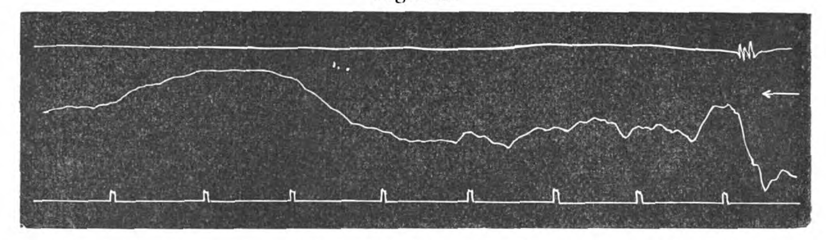
Weitere Beweise gegen die Zulässigkeit der K. und M.'schen Voraussetzung:

1) Führt man neben dem Oesophagusschlundrohr einen endständig in einen Condom auslaufenden dünnen Gummischlauch derartig ein, dass der Condom etwa 4—5 cm oberhalb des Registrirballons endigt, und füllt man dann den Condom mit etwa 40—50 ccm Wasser, so ist anzunehmen, dass der wassergeblähte Condom das Oesophaguslumen bis zu dem Grade verlegt, um geschluckte Flüssigkeit an den 4—5 cm tiefer gelegenen Oesophagusballon nicht „anspritzen" zu lassen.

Trotz dieser Wegsperre wird jedoch ab signalisirt; ab erscheint jetzt sogar relativ rascher als in den Eingangs mitgetheilten Versuchen No. 2—7.

2) Führt man zwei, mit Registrirballons armirte Schlundröhren in den Oesophagus in Abständen von 10 cm ein und bläst sie beide auf, so ist anzunehmen, dass die Schluckmasse allenfalls an den oberen Ballon mit Spritzart- und -Geschwindigkeit geworfen werden könne, nicht aber an den unteren. Das Gegentheil scheint jedoch der Fall zu sein, wie Fig. 9 ergiebt: der tiefer gelegene unter Reihe

Figur 9.



von Fig. 9, vor dem „Anspritzen" geschützte Ballon registrirt nicht nur wie der obere die fragliche Marke, sondern er registrirt dieselbe sogar ersichtlich viel vollkommener als der höher gelegene, nach K. und M. unmittelbar „angespritzte".

3) Endlich: führt man den Oesophagusballon bis zu einer bestimmten Tiefe, z. B. 20 cm ein und bewirkt man nach einer später zu beschreibenden Versuchsanordnung, dass ein weicher Bissen unter keinen Umständen tiefer z. B. als 15 cm hinabgeschluckt werden kann, derselbe also unter keinen Umständen den registrirenden Ballon auch nur zu berühren vermag, so sollte, meine ich, in einem solchen Falle die Signalisirung einer „Spritzmarke" absolut unmöglich sein; auch so wird indessen die Marke ab signalisirt. Und selbst dies: lässt man jenen weichen Bissen ungehindert verschlucken.

so kann man die merkwürdige Beobachtung machen, dass die Marke ab nicht unerheblich früher auftritt als jener Bissen nachweislich die Stelle des Ballons in 20 cm Tiefe thatsächlich erreicht hat.

Hiernach halte ich es für ausgeschlossen, dass die vom Ballon im Oesophagus registrirte, erste Marke durch die geschluckte Masse an sich erzeugt werde bezw. dieselbe den Moment anzeige, in welchem die Schluckmasse eine bestimmte Stelle der Schluckbahn passire, eine Spritzmarke im Sinne von K. u. M. sei.

Gewiss repräsentirt dieselbe eine Marke und sogar eine Schluckmarke, da sie, wie wir gesehen haben, mit seltener Ausnahme dem Schluck unmittelbar nachfolgt und mit seltenster Ausnahme regelmässig nur dann erscheint, wenn thatsächlich geschluckt wurde. Eine Schluckmarke, nicht aber eine Spritzmarke, deren speciellere Bedeutung ich im folgenden Abschnitte zu analysiren versuchen werde.

Hier genüge der Hinweis, dass sie auch als Schluckmarke in dem von K. und M. publicirten graphischen Bilde i. G. selten nachweisbar ist, öfter oder constanter vermuthlich nur unter Schluck- und Registrirbedingung, wie sie die gen. Autoren vor sich gehabt haben mögen. Ich komme hierauf sogleich noch einmal zurück.

Die peristaltische Welle.

Auf die rasch ablaufende Marke ab im Oesophagogramm folgt, wie auch aus unseren Curven 2—9 ersichtlich, die minder rasch verlaufende, sogenannte peristaltische Welle.

„Diese Marke nimmt . . . . mit der Oesophagustiefe an Länge zu“, entsprechend einer zunehmenden Contractionsdauer der glatten Musculatur gegenüber der quergestreiften. Dies geschieht nicht continuirlich, „sondern in Absätzen, so dass der Oesophagus in Bezug auf die Vertheilung seiner quergestreiften und glatten Musculatur in Abschnitten betrachtet werden muss“, nämlich in drei Abschnitten von je 6 cm Halstheil, 10 cm oberem und weiterhin nicht genau messbarem unteren Brusttheil. Mit der Dauer der Contraction wachsen — sprungweise — die Intervalle zwischen Schluckbeginn und Beginn der Schnürung des jeweiligen Abschnittes u. s. w. (K. u. M.).

Es ist nicht zu bezweifeln, dass diese langsam verlaufenden Wellen auf Peristaltik beruhen; und rein äusserlich betrachtet habe auch ich gefunden, dass sie im Allgemeinen mit der Tiefe im Oesophagus an Länge zunehmen. Dahingegen ist es mir nicht gelungen, jene Gesetzmässigkeit hinsichtlich der sprungweisen

Gruppirung ihrer Intervalle wie der Contractionsdauer zu finden. Denn nicht nur, wie K. und M. in Bezug auf den untersten Oesophagusabschnitt angeben, kann man „bei verschiedenen Versuchen“ ein wechselndes Verhalten der Latenzen wie der Contractionsdauer beobachten, sondern auch in den beiden oberen Abschnitten und bei ein und demselben Tagesversuche. Ueberdies habe ich, wie der folgende Abschnitt deutlicher als dies schon No. 2—9 erkennen lassen, unter wenig veränderter Versuchsanordnung regelmässig gefunden, dass zwischen der sog. Spritzmarke und den peristaltischen Wellen keineswegs eine reine Latenzperiode besteht, sondern dass ohne Rückkehr der ersteren zur Ausgangslinie sich zwischen beide eine markante Druck- oder Wellenperiode dazwischenschiebt, welche ich von wesentlichster Bedeutung für die vorliegende Frage halte und an welche nach oft kaum messbarer Zeit die Peristaltik anknüpft.

Endlich die Höhe der peristaltischen Welle, den scheinbaren Ausdruck für die Kraft, mit welcher sich der entsprechende Oesophagusabschnitt contrahirt, haben K. und M. unberücksichtigt gelassen, weil der Wechsel in der Wellenhöhe durch die Füllung des Ballons sehr wesentlich beeinflusst werde; letzterer aber musste „entsprechend der wechselnden Weite des Oesophagus verschieden stark aufgeblasen werden“.

Die Markenlänge jedoch, den Ausdruck für die Contractionsdauer des betreffenden Oesophagustheiles, glaubten sie verwerthen zu dürfen, obzwar dieselbe ebenfalls von der jeweiligen Grösse des benutzten Ballons abhänge, deshalb, weil damit nicht die absolute Dauer, sondern nur „die Verhältnisse der mit demselben Ballon gleichen Inhalts in den verschiedenen Tiefen des Oesophagus gewonnenen Curven“ bestimmt werden sollten.

Einerseits sagen also K. und M., sie hätten zur Untersuchung in den einzelnen Abschnitten des Oesophagus den Registrirballon verschieden stark aufgeblasen; andererseits, es läge kein Grund vor, die so gewonnenen Curven zur Beurtheilung der Wellenlängen auszuschliessen, da hierbei nur „die Verhältnisse der mit demselben Ballon gleichen Inhalts . . . . gewonnenen Curven“ in Betracht kämen; und kurz darauf (pag. 341), es sei nothwendig, den Oesophagusballon verschieden stark aufzublasen. So scheint es, dass in allen ihren Versuchen dies letztere der modus procedendi gewesen. Alsdann wäre aber regelmässig mit einem Registrirballon verschiedenen Inhalts, in verschiedenen Abschnitten des Oesophagus mit verschieden grossem Registrirballon untersucht, so also experimentirt worden, als ob es zu statuiren galt, wie oder in welcher Zeit die

Oesophagusmusculatur in ihren einzelnen Abschnitten verschieden grosse Hindernisse, Bissen oder Bissenreste zu überwinden und vorwärts zu schieben vermöge.

Diese Frage stand nicht zur Discussion und so „musste", durfte meines Erachtens der Oesophagusballon nicht verschieden „stark" aufgeblasen werden; davon abgesehen, dass, die Bezeichnung „stark" wörtlich genommen, dadurch die Oesophaguswand vorübergehend an der einen oder anderen Stelle quer dilatirt*) und ihre motorische Function vorübergehend mechanisch oder reflectorisch beeinträchtigt werden konnte.

Und selbst wenn weder dies noch jenes zuträfe, eine wechselnd starke Blähung des Oesophagusballons wäre hier wohl auch aus dem Grunde nicht für zulässig zu erachten, weil dieselbe mindestens zu einer stärkeren Spannung der Membran des zugehörigen Zeichentambours führt; kurz gesagt, weil die Relation der vermeintlich synchron gewonnenen Pharynx- und Oesophagusmarken bei unverändert gehaltener Spannung des Pharynxballons eine möglichst unveränderte Spannung des Oesophagusballons zur Voraussetzung hat.

K. und M.'s Resultate in Bezug auf den zeitlichen wie örtlichen Wechsel der peristaltischen Wellen halte ich hiernach gleichfalls nicht für widerspruchsfrei, mögen dieselben mit den anatomischen Thatsachen, der Verbreitung quergestreifter, gemischter und glatter Musculatur in den einzelnen Oesophagusabschnitten zufällig übereinstimmen.

Auch irre ich vielleicht nicht in der Annahme, dass in den erörterten Registrir- und Versuchsbedingungen eine der Ursachen

---

*) Man könnte einwenden, es sei nicht so leicht, den Ballon innerhalb des Oesophagus mit dem Munde nennenswerth oder „stark" aufzublasen, ihn im Querdurchmesser erheblich zu erweitern; eher möchte ein solcher Versuch zu distaler Verlängerung des Ballons führen, falls er endständig beweglich. Ich gebe dies zu. Aber auch im letzteren Falle würden verschiedene, nämlich verschieden lange Registrirballons zur Anwendung gelangen und mit diesen wiederum verschiedene Versuchsbedingungen, unter welchen die Länge der registrirten Wellen — selbst wenn nur eine Art derselben existirte — mannigfach wechseln könnte.

Allerdings ist es zweckmässig oder nöthig, den Oesophagusballon, so oft er von Neuem in den Oesophagus eingeführt wird, oder nach längerer Versuchszeit an- oder aufzublasen. Um aber eine übergrosse oder ungleichmässige Luftspannung in der Oesophagussonde zu vermeiden, schaltete ich zwischen Sonde und Tambour ein Marey'sches Piston ein und hielt dasselbe nach Anblasen des Ballons für kürzere Zeit bezw. für so lange geöffnet, bis die Luftspannung des abgebrochenen Versuches wieder erreicht war; d. h. bis die Zeichenfeder des Tambours im Niveau der ursprünglichen Ausgangslinie sich hielt. Cfr. spätere Versuche.

enthalten sein könnte, welche die Differenz der beiderseitigen Resultate zum Theil erklären liesse. Zum anderen Theile mögen dieselben auf der Verschiedenheit in der Veranlagung oder Uebung der untersuchten Personen beruhen, die für die complicirte Aufgabe (mit 2 Sonden und einem Ballon im Halse zu schlucken) in natura gegebenen Hilfsmuskeln geeignet und prompt in Bewegung zu setzen.

In dem nachfolgenden II. Theile der vorliegenden Arbeit habe ich jedenfalls den Hinweisen gemäss noch genauer als bisher die Registrirapparate — Ballons wie Tambours — im Pharynx wie im Oesophagus conform zu halten und so in eine erneute Analyse des Schluckmechanismus einzutreten versucht.

II. Theil.

Der Schluckmechanismus in der Mundrachenhöhle und sein graphischer Ausdruck: das Schluck-Pharyngogramm.

(Mit 5 Curven im Text und Tafel I.)

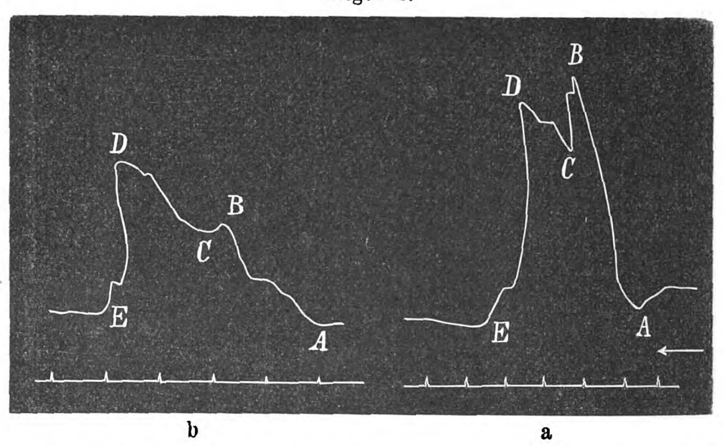
Gemäss den Ausführungen im I. Theil dieser Abhandlung bediente ich mich hier zur graphischen Darstellung der Schluckbewegungen in Mundrachenraum und Speiseröhre eines dünnen Schlundrohrs, über dessen Augen ein Gummicondom faltig befestigt wurde. Die solcherweise leicht ansprechbare Luftkapsel war 3 bis 4 cm lang, was mit Rücksicht auf Angaben (cfr. K. und M.), es sei der Oesophagus in Abschnitten von 1 oder von 2 cm untersucht, im Auge zu behalten ist.

Ich bin bemüht gewesen, die Pharynxkapsel derjenigen im Oesophagus nach Rauminhalt und Spannung möglichst gleich zu halten, um Unterschiede in der Ansprechbarkeit derselben zu vermeiden und so die zeitliche Beziehung ihrer graphischen Zeichen nach Möglichkeit zu sichern.

Lässt man nun mit solcher Armirung einen erwachsenen Menschen $1/2$—1 Esslöffel Flüssigkeit schlucken, so erhält man zunächst mit der Pharynxkapsel ein dem Cardiogramm in Vielem recht ähnliches Bild; um es kurz danach zu benennen, ein Pharyngogramm. Es setzt sich dasselbe, wie in Fig. 1a und b, (S. 428), im wesentlichen und der Regel nach zusammen aus einer ziemlich steilen Erhebung AB, einem doppelgipfligen Scheitel BD und einer relativ jähen Senkung DE.

Die Erhebung AB ist anadicrot*), indem gegen deren Basis oder höher oben sich eine quasi präsystolische Zacke absetzt. Der erste Curvengipfel ist oft spitz, der zweite mehr stumpfwinklig oder abgerundet. Die den spitzen Winkel bildende Descension ist sehr kurz, kaum der 8.—10. Theil der Haupterhebung AB, oft kürzer, selbst gleich Null**); im letzteren Falle setzt sich AB meist rechtwinklig in eine mehr oder minder schräg an- oder absteigende, ungebrochene, schwach gebrochene oder bogenförmige Linie, anscheinend also eingipflig bis D fort. Der Form nach variirend, bewahren die Componenten des Pharyngogramms jedoch innerhalb jeder einzelnen Schluckfigur ein i. G. festeres Verhältniss ihres Ablaufes.

Figur 1.



b a

In dem so charakterisirten Pharyngogramm soll (K. und M.) die spitzgipflige oder rechtwinklig auslaufende erste Erhebung AB oder ABC „durch den schnell durchgespritzten Schluck veranlasst" sein, die zweite CD durch die träge Contraction der Pharynxschnürer; soll zugleich AB die Mylohyoideus-(Hyoglossus)contraction signalisiren, so wie deren Ausgangspunkt A den Beginn des Schluckreflexes; ein 0,1 Secunden höher hinauf gelegener Punkt den Moment, in welchem der eigentliche Schluck beendigt ist.

Man erhält jedoch dasselbe Curvenbild nach Leerschlucken (Taf. I No. 5. Ph.), wenig modificirt selbst nach wiederholtem Leerschlucken; es kann demnach die erste Erhebung AB nicht dem durchgespritzten Schlucke an sich ihre Entstehung verdanken.

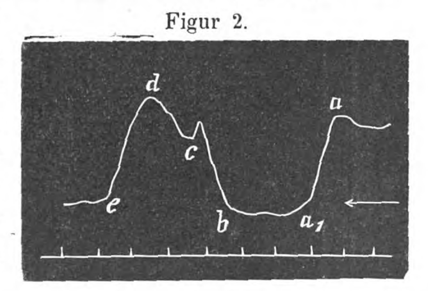
*) Zuweilen tricrot.

**) Cfr. Tafel I. Nr. 1—2 und 5—10.

Die Erhebung AB kann aber auch nicht ausschliesslich Folge der Mylohyoideuscontraction sein, noch auch die ganze Curve die *directe* Folge der Contraction von Mylohyoideus-, Hyoglossus- und bezw. Constrictores pharyngis. Denn das Schluckbild zeigt keine constante Veränderung je nach Verlagerung des Pharynxballons vom Zungenrücken bis in den Pharynx usque ad aditum oesophagi; wohl aber variirt es je nach der Schluckweise des Untersuchten; je nach der Kraft, Geschwindigkeit, Geschicklichkeit; sowie je nach der Grösse (und Beschaffenheit?) der Schluckmasse. Dies so gewonnene Pharyngogramm kann somit nicht als der *unmittelbare* Ausdruck der Thätigkeit der genannten Muskel dienen, sondern nur als der mittelbare jener Luftdruckänderungen, welche im abgeschlossenen Pharynxraume die am Schluckact betheiligten Muskeln einzeln oder combinirt bewirken.

Zur Analyse derselben suchte ich andersartige Schluckmarken zu gewinnen, deren Genese, Werth und Bedeutung sich controlliren liessen. Dazu schienen mir am geeignetsten die sicht-, tast- und fühlbaren Bewegungen der Mylohyoidei und Kehlkopfheber, nachdem Vorversuche ergeben hatten, dass dieselben am Menschen graphisch registrirbar sind. Letzteres allerdings nicht bei allen Menschen mit der gleichen Präcision; im Allgemeinen jedoch ausreichend scharf und zwar folgendermaassen: der Schluck beginnt nach *Meltzer* mit der Contraction der Mylohyoidei; dieselbe führt bekanntlich zu einer Höhlung des äusseren Mundbodens; mit der sich anschliessenden Contraction der Hyoglossi ebnet sich die letztere und schlägt mehr abwärts in eine Vorwölbung um, wenn und je mehr nachweislich drittens der Kehlkopf sich erhebt und nach vorwärts geht. Ein zwischen Pomum adami und vorderen Kieferwinkel geeignet angebrachter Registrirballon nebst Zubehör vermag die genannten Vorgänge aufzunehmen, und, wie die mitgetheilten Curven ergeben, auf Zeichen und Trommel zu übertragen. Als von der vorderen Halsfläche*) stammende Schriftzeichen mögen sie der Kürze wegen Deirogramme genannt sein.

Figur 2.



Das *Deirogramm* zeigt sich, Fig. 2 (und Tafel I No. 3—4,

*) δέρη, ἡ = δειρή, der Hals, in specie: der Vorderhals.

5—6 Deir.)*), zusammengesetzt aus einer ziemlich schroffen Descensionslinie aa—, bedingt durch die Erweiterung des Ballons in die äussere Mundbodenhöhlung hinein = Mylohyoideicontraction; aus einem mehr oder minder stumpfwinklig sich ansetzenden horizontalen, meist kürzeren Schenkel a,b (= Hyoglossi), so wie aus der fortschreitenden, die Ausgangslinie weit überragenden Erhebung bcd, welche nachweislich dem Moment der Erhebung und Vorwärtsbewegung des Kehlkopfs entspricht = Contraction von Thyreohyoidei und Geniohyoidei. Die letztere Erhebung zeigt etwa in der Mitte ihres Verlaufes eine Zacke c, von welcher ab die Larynxbewegung sich etwas verlangsamt (und welche höchst wahrscheinlich dem Momente der vollendeten Vorwärtsbewegung entspricht). d bis e = Rückkehr der contrahirten Schluckmuskel in den schluckfreien Ruhezustand.

In dem so analysirten Deirogramm dürfen die Marken für den Contractionsbeginn der Mylohyoidei (a), der Thyreohyoidei-Geniohyoidei (b), der Contractionsdauer von Thyreohyoidei-Geniohyoidei (bcd), sowie der für die Rückkehr der Schluckmuskel in den schluckfreien Ruhezustand (de) als sichere gelten; näher zu bestimmen wäre jedoch noch der Endpunkt der Mylohyoideicontraction.

Aus Versuchen Markwald's[1]) über die Beziehungen von Schluck und Athmung geht hervor, dass beim Kaninchen wenigstens die Kehlkopferhebung die Mylohyoideuscontraction „um ein Beträchtliches (0,1 Secunden) überdauert"; während beide zusammen ca. 0,5 Secunden anhalten.

Da beim Menschen derselbe Vorgang sich im Allgemeinen um 0,2 bis 0,4 Secunden länger hinzieht, so würde der gesuchte Moment im Deirogramm mehr als 0,1, 0,15—0,25 Secunden vor den Endpunkt der Kehlkopferhebung (d), d. h. in oder um c, zu verlegen sein. Wir werden daher gewiss um kaum messbare Zeittheilchen irren, wenn wir die Phase für die Contractionsdauer der Mylohyoidei als durch a bis c markirt annehmen.

Hiermit darf das Deirogramm wohl bis zu dem Grade ausreichend analysirt gelten, um zur Analysirung des Pharyngogramms herangezogen werden zu können.

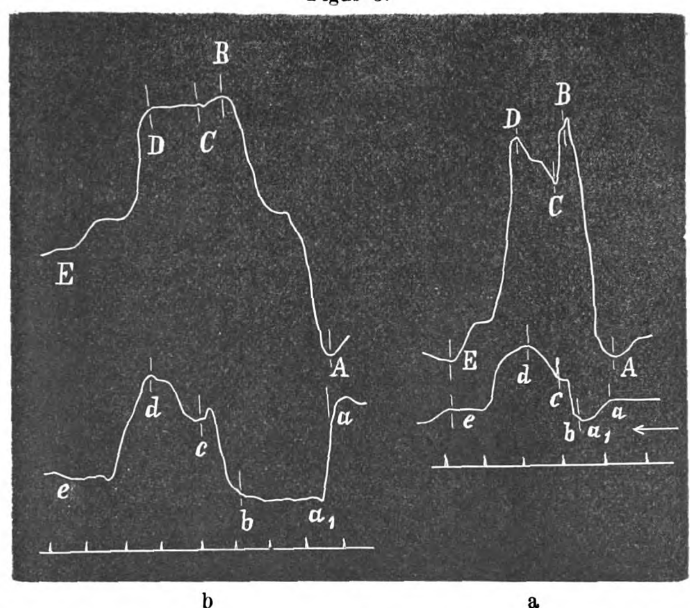
---

*) Taf. I. Nr. 3—6 und Figur 2 stammen, wie die Beispiele für den Wechsel des Pharyngogramms, von verschiedenen Personen.

1) Max Markwald, Ueber die Ausbreitung der Erregung und Hemmung vom Schluckcentrum auf das Athemcentrum. Zeitschrift für Biologie von W. Kühne und C. Voit. Neue Folge. VII. Band. 1889.

Zu diesem Zwecke betrachten wir die in Fig. 3 (S. 431), a und b, sowie Taf. I No. 5—6, übereinander gestellten, synchron gezeichneten Pharyngo-Deirogramme, deren zeitlich zusammengehörige Theile durch Federbogenschlag festgestellt wurden.

Figur 3.



b a

Es ergiebt sich daraus, dass A der beginnenden, AB der fortschreitenden Mylohyoideus(-Hyoglossus)contraction entspricht, B dem Beginn der Larynxerhebung*), BC der fortschreitenden Erhebung und Vorwärtsbewegung des Larynx, C dem Ende und AC (bezw. ein vielleicht etwas später gelegener Punkt) der Dauer der Mylohyoideuscontraction), BD der Dauer der Larynxerhebung, DE der Rückkehr des Schluckdrucks bezw. der bislang noch contrahirten Schluckmuskeln in den schluckfreien Ruhezustand.

In welcher dieser Phasen, mit Hilfe welcher Muskeln u. s. w. findet nun die Beförderung der Schluckmasse statt? Nach K. und M. vom Moment A, dem Beginne des Schluckreflexes bis 0,1 Secunde später, also etwa bis zur ersten Zacke von AB; und im Wesentlichen mit Hilfe der Mylohyoidei. Das ist aber, wie jetzt leicht bewiesen werden kann, nicht richtig. Denn während A — B fehlt für die Hinabbeförderung der Schluckmasse in die Speiseröhre die conditio

---

*) In vereinzelten Schluckcurven schien bc = Larynxerhebung schon kurz vor B zu fallen.

sine qua non, der freie Zugang zur Speiseröhre. Die Dinge liegen nämlich hier nicht so, wie man nach der Definition des Schluckactes als eines Spritzvorganges anzunehmen versucht sein könnte, als ob der Oesophagus der vom Rachen repräsentirten Spritze sich angliedere etwa wie eine mechanische Spritzencanüle, durch welche dem leisesten Drucke folgend, alle im Rachenraume „angesammelten Massen nach dem Orte geringsten Widerstandes“ i. e. durch bezw. „in den schlaff zusammengelegten Oesophagus . . . . verdrängt werden“. Denn die quasi Oesophaguscanüle ist im schluckfreien Zustande, wie man bei Sondirungsversuchen oft genug erfahren muss, verschlossen; und zwar zwiefach, sowohl durch die Ringmusculatur des Halstheils als auch durch den vorgelagerten starren Kehlkopf, der wie eine Sperrfeder den Oesophaguseingang gegen die knöcherne Rachenwand andrückt. Es bedarf erst der Lösung dieser Sperre, um den Oesophagus in eine durchgängige Canüle umzuwandeln. Dies geschieht durch die Vorwärtsbewegung des Kehlkopfs, welche mit seiner Schluckerhebung sich verbindet. Nicht eher also als in der Phase der Kehlkopferhebung kann von einem „Orte geringsten Widerstandes“ die Rede sein, und dies bis zu dem Grade, dass Verhinderung derselben den Schluckerfolg zu vereiteln sehr geeignet ist. Falk und Kronecker[1]) haben selbst es an Thieren nachgewiesen, dass gerade hierin das wirksamste Mittel gelegen sei, diesen Misserfolg herbeizuführen; „erst wenn wir an operirten oder auch an intacten Thieren die Kehlkopferhebung durch mechanische Fixirung hinderten, wurde die Schluckbewegung in Wirklichkeit sistirt. Das eingegossene Wasser verblieb in der Mund- bezw. Rachenhöhle.“

F. und K. lassen nun freilich die Eröffnung des Oesophagus „mit Beginn des Schluckens“ vor sich gehen; das würde also heissen bei A oder bei a bezw. während AB (ab). Jetzt aber wissen wir, dass während AB der Oesophagus noch nicht geöffnet ist, sondern frühestens erst von B ab, richtiger während BC (bc), der Phase der Erhebung und Vorwärtsbewegung des Larynx. Hier also, wo nach Kr. und M. der Schluckreflex wie die Beförderung der Masse durch die Schluckbahn längst beendet sein soll, hier erst eröffnet sich die Möglichkeit des Austrittes der Schluckmasse nach dem Orte des gering gewordenen Widerstandes; hier erst in BC, wo nachgewiesenermaassen die Pulsionskraft des vermeintlich

1) F. Falk, Ueber den Mechanismus der Schluckbewegung. Archiv für Physiologie. Du Bois-Reymond. 1880.

„wesentlichsten“ Schluckmuskels, des Mylohyoideus, zu verschwinden beginnt.

Und die neuerliche Erhebung CD? Es scheint kein Zweifel, dass dieselbe den jetzt in den Schluckact thätig eingreifenden Constrictores pharyngis med. et. inf. ihre Entstehung zu verdanken hat.

Darnach hätten wir uns die Entstehung des Pharyngogramms sowie den Schluckablauf so vorzustellen, dass während AB (ab), unter dem Druck von Mylohyoideus(-Hyoglossus), die Schluckmasse in den untersten Rachenraum bis vor den Aditus ad oesophagum gepresst wird; unter einem Druck, der (nach K. und M. = 20 cm Wasser) in B oder während BC mechanisch oder reflectorisch zur Eröffnung der Speiseröhre führt. Indem aber hiermit eine Raumvergrösserung eintritt, muss, obschon der Contractionsdruck der Mylohyoidmuskeln bis C fortbesteht, eine Druckverminderung erfolgen, welche der Pharynxballon in der Unterbrechung oder Vernichtung der Hauptascension AB bei B bezw. in BC markirt. In C hört endlich der bislang vom Mylohyoideus getragene Druck definitiv auf; dennoch verzeichnet der Pharyngograph auch weiterhin einen kaum verminderten Druck, oft sogar eine neuerliche, erhebliche Steigerung desselben von C—D. Es müssen demnach von C ab neuerdings Druckkräfte in Action treten, und es spricht nichts dagegen, als solche die mittleren und unteren Pharynxschnürer gelten zu lassen. In D haben auch sie zu agiren aufgehört; so beginnt von hier bis E der Rückgang aller Action und der durch sie bewirkten Druckwechsel in den schluckfreien Ruhezustand, kehrt die Zeichenfeder zur Ausgangslinie zurück.

Mit der vorstehenden, unter Zuhülfenahme des Deirogramms gewonnenen Analyse des Pharyngogramms harmonirt die Configuration des letzteren auf's vollkommenste; so sehr, dass seinen einzelnen Theilen eine andere Bedeutung kaum zugesprochen werden könnte. Indessen heben K. und M. hervor, dass sie bei Hunden eine Vorrichtung am Kehlkopf anzubringen versuchten, „welche es ermöglichte, dessen Hebung und damit den Schluck a n f a n g zu markiren. Es zeigte sich indessen bald, dass die Hebung des Kehlkopfs überhaupt und bei Hunden insbesondere ganz ungeeignet ist, solche präcise Marken zu liefern . . . . “. Bei oberflächlicher Betrachtung der Dinge könnte es demnach scheinen, als ob auch die obige Analyse, zumal wegen ihrer, K. u. M. widersprechenden Resultate, solch' mangelhafter Präcision der von mir benutzten Marken ihre Entstehung verdanke; mit Unrecht: da allerdings die Hebung des Kehlkopfs keine präcise Marke für den Schluck a n f a n g

darstellt, sondern die Mylohyoidcontraction; mein Deirogramm auch nicht jene, sondern Mylohyoidcontraction und Kehlkopfhebung signalisirt.

In der bereits citirten, unter Kronecker's Leitung später ausgeführten Arbeit Markwald's ist denn auch gleichfalls und mit Erfolg der Versuch gemacht worden, Mylohyoidcontraction und Kehlkopfhebung zur Markirung des Schluckactes zu benutzen; allerdings nur an Thieren, unter Blosslegung der entsprechenden Organe, welche vermittelst Fadenschlinge mit dem Zeichenapparate verbunden wurden.

Hierbei fand M. u. a. nicht nur, wie ich bereits angeführt habe, dass die Kehlkopfhebung die Mylohyoidcontraction um ein Beträchtliches überdauert, sondern auch (vergl. Fig. 1, pag. 20, l. c.) dass der Beginn der Mylohyoidcontraction um ein Beträchtliches (0,11 Sec.) der Kehlkopfhebung vorangeht; genau wie in meinen Deiro-Pharyngogrammen AB aa, (die Mylohyoidcontraction) im Verhältniss zu B, b dem Beginn der Kehlkopfhebung.

In dieser (beiläufig nachträglich gefundenen) Uebereinstimmung jener directen Markirungsergebnisse am Thiere mit den, bis zu einem gewissen Grade, von mir auf indirectem Wege am Menschen gewonnenen stehe ich nicht an, einen werthvollen Beweis sowohl für die Genauigkeit meiner Markirungsmethode, der deirographischen Marken, als auch für die Zuverlässigkeit der erbrachten Analyse zu erblicken.

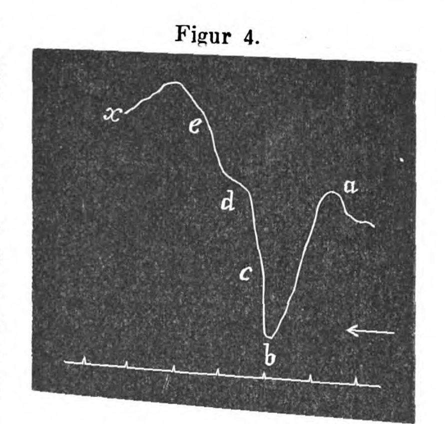
Und so meine ich auf dem eingeschlagenen Wege an dem Schluckpharyngogramme ausreichend sichere Marken nachgewiesen zu haben, um es allgemeiner verwerthbar erscheinen zu lassen; um allgemeiner zu gestatten, die Reihenfolge, Beginn und Dauer der Thätigkeit der beim Schluckact hauptsächlich fungirenden Muskeln auch im Einzelfalle zu finden; so Beginn und Dauer der Contraction der Mylohyoidei und Constrictores pharyngis; mit Wahrscheinlichkeit der Hyoglossi; mit Sicherheit der Thyreohyoidei-Geniohyoidei und damit den meines Erachtens wichtigsten, bisher weder ausreichend berücksichtigten noch wohl auch bestimmtest so festgelegten Moment, in welchem die Schluckmuskeln (Mylohyoidei?) ihre bis dahin vielleicht nur der Formation und Adaption der Schluckmasse gewidmete Kraft verfügbar bekommen zur Pulsion der letzteren über die Grenze des Pharynxraumes hinaus, in den Oesophagus hinein.

Ob aber auch durch den Oesophagus hindurch oder wie weit sonst?, das soll sogleich auf der Unterlage von Schluckmarken des Oesophagus, von sog. Schluck-Oesophagogrammen dargelegt werden.

Der Schluckmechanismus im Oesophagus und sein graphischer Ausdruck: das Schluck-Oesophagogramm.

Lässt man wie zuvor einen erwachsenen Menschen $^1/_2$—1 Esslöffel Wasser schlucken, so verzeichnet der Oesophagopraph zwei nacheinanderfolgende Curvensysteme; das eine synchron mit dem Schluck, um es kurz zu nennen, das Schluck-Oesophagogramm; das andere die peristaltische Welle.

Figur 4.



Das Schluck-Oesophagogramm setzt sich, wie Fig. 4, (desgl. Fig. 5 Oes. und Tafel I 7—10 Oes.) zeigt, zusammen aus einer initialen negativen Marke ab, welche von b ab unter stumpfem Winkel und mit gebrochenem Schenkel bcde zur Ausgangslinie zurückstrebt; letztere ist vor d erreicht, so dass das anfänglich negative Oesophagogramm von hier ab positiv wird, um anscheinend bogenförmig auszulaufen.

Figur 5.

Wie Fig. 5 und Taf. I. Nr. 7—10, synchron gezeichnete Pharyngo-oesophagogramme, ergeben, entspricht zeitlich ab der Mylohyoideus-Hyoglossus-contraction AB; bc entspricht BC, dem Beginn der Thyreohyoidei-Geniohyodei- und Ende der Mylohyoidei(-Hyoglossi)-contraction; cd entspricht CD der Contraction der Constrictores pharyngis; de u. s. w. entspricht DE, der Rückkehr der Schluckmuskeln in den schluckfreien Ruhezustand.

Es darf als sichergestellt gelten, dass das Schluck-Oesophagogramm im Grossen und Ganzen ausschliesslich die Folge des Schlucks ist, wie etwa der Arterienpuls die Folge der Herzsystole; als fraglich, ob jede ihrer zeitlich zusammenlaufenden Phasen auch physikalisch so zu einander stehen.

Die Frage ist für ab im Verhältniss zu AB zu verneinen. Denn während AB ist nach den nunmehr bekannten Marken des Pharyngogramms der Oesophagus noch nicht geöffnet, besteht demnach noch keine freie Communication zwischen Pharynx und Oesophagus, welche eine directe mechanische oder physicalische Beeinflussung des Oesophagusinnendrucks ermöglichen würde.

Wenn aber nicht durch AB, wodurch wäre sonst ab bedingt? Diese Frage ist, wie es scheint, nicht so leicht zu beantworten.

K. und M., welche ab als negativen Anfangstheil der Schluckmarke nur im Oesophaguseingange fanden, meinten denselben auf die Vor- und Aufwärtsbewegung des Kehlkopfs ursächlich beziehen und als Zeichen der Eröffnung der Speiseröhre ansehen zu dürfen.

Wäre dies richtig, so würde, da nach meinen Untersuchungen ab nicht nur im Oesophaguseingange, sondern im ganzen Oesophagus regelmässig gefunden werden kann, die von K. und M. unentschieden gelassene Frage, ob „im Moment des Schluckanfanges" wie der Oesophaguseingang, so „der ganze übrige Oesophagus normalerweise . . . . . eröffnet" werde, hiermit bejahend entschieden sein.

Indessen ist ab auf die präsumirte Vor- und Aufwärtsbewegung des Larynx nicht zu beziehen, da dieselbe erst im Momente B des Pharyngogramms d. h. erst später, erst nach Ablauf von ab einsetzt.

Ein physikalisches Abhängigkeitsverhältniss ab von AB ist demnach nicht erweislich, wohl aber ein physiologisches; denn ab tritt ausschliesslich im Zusammenhange mit AB in die Erscheinung. Zur Klarstellung von ab wird man daher auch die physiologischen Vorgänge in's Auge zu fassen haben, welche während AB den Schluckact begleiten und welche geeignet erscheinen, die statischen Verhältnisse im Oesophagusinnern zu beeinflussen.

In diesem Sinne wäre an die Herzaction, den negativen Thoraxdruck und die Respiration zu denken, deren Druckschwankungen sich bekanntlich auf das Oesophagusinnere regelmässig fortpflanzen, und sich im Gesammtbilde des Schluck-Oesophagogramms zweifellos auch mehr oder minder deutlich wiederspiegeln. Oft genug bemerkt man nämlich an den Componenten des letzteren kleine Schwankungen, Modificirungen, welche nicht anders als auf Herz- und Aortenpuls bezw. den jeweilig bestehenden intrathoracischen Druck zu beziehen sind.

Aber keinesfalls sind diese Einflüsse von der Art, dass sie etwa die Schluckfigur im Ganzen zu erzeugen oder deren Elemente zu

vernichten im Stande wären; vor allem nicht von der Art, dass sie das regelmässige Auftreten von ab zu erklären vermöchten, zumal nicht jene seitens des Herzens und der intrathoracischen Gefässe.

Anders hinsichtlich der Respiration.

Zwar wird dieselbe während des Schluckactes gemeinhin angehalten. Allein zum Zwecke des Schluckens wird die Respiration, wird der Thorax vorher „eingestellt“. Und diese Einstellung des Thorax erfolgt bei verschiedenen Menschen offenbar sehr verschieden. So verschieden, als die untersuchten Personen unter den gegebenen Bedingungen bald rascher, bald langsamer, mit grösserem, mit geringerem Nachdruck, saugend oder schlürfend u. s. w. „schlucken“ bezw. „trinken“.

So mag es kommen, dass im Einzelfalle in mehr oder minder ausgesprochener Inspirationsstellung des Thorax geschluckt und deshalb die Schluckfigur mehr oder minder aspiratorisch d. h. negativ eingeleitet erscheint. Thatsache ist es jedenfalls, dass nicht nur zu Beginn, sondern oft schon dem „Schluckreflexe“ vorangehend die Ausgangslinie des Schluck-Oesophagogramms negativ absteigt.

Für die Auffassung von ab als einer primär im Respirationsapparate erzeugten, in den Oesophagus lediglich fortgepflanzten Erscheinung spricht anscheinend auch das Ergebniss folgenden Versuches: verbindet man die Halscanüle eines Tracheotomirten mit Tambour und Trommel und lässt man ihn rasch schlucken, so verzeichnet die Feder im Schluckbeginn eine rasch verlaufende negative Marke, ähnlich ab. In der Trachea findet also jedenfalls eine initiale Schluckdruckverminderung statt; möglicherweise also auch — fortgepflanzt — im Oesophagus; möglicherweise handelt es sich also in Bezug auf ab um jene vom Thierexperiment her längst bekannte, von Steiner sog. Schluckathembewegung; um so mehr, als auch diese, ähnlich wie ab, zwischen Schluckbeginn und Contraction der Thyreohyoidei einsetzt bezw. verlaufen soll. Indessen — wenn ich auf diesen sonst abseits von meinem Thema liegenden Punkt einzugehen habe — so wahrscheinlich auch ab auf primär im Respirationsapparate ablaufende Vorgänge zu beziehen ist, als ausschliessliche Folge jener Schluckathembewegung kann ab m. E. nicht angesprochen werden. Deshalb nicht, weil die Schluckathmung m. W. bisher (am Thiere und) nur am Respirationstract (Zwerchfell) nachgewiesen wurde, nicht wie hier von mir im Oesophagus beim Menschen; vor Allem deshalb nicht, weil ab als negativer Anfangstheil der Schluckfigur eine constante Erscheinung ist, an der Schluckathmungsfigur jedoch anscheinend nicht. Die Meinungen der

Untersucher gehen nämlich darüber noch auseinander, ob die zum Theil auf Zwerchfellbewegung bezogene Erscheinung zu Beginn des Schluckactes als eine exspiratorische oder inspiratorische aufzufassen sei.

So gelangt auch z. B. Réthi in seiner, im Wiener physiologischen Institute 1891 ausgeführten Arbeit[1]) wiederum zu Resultaten, welche die Meinung derer zu unterstützen geeignet sind, die mit Meltzer in der Schluckathmung eine passive, an sich exspiratorische Abwärtsverschiebung des Zwerchfells erkennen. Er fand u. A. in der Trachea von Kaninchen und Hunden, dass nur, wenn die Canüle zwischen den Stimmbändern oder oberhalb derselben stak, die Schluckbewegung zu einer Druckschwankung mit negativem Beginn, unterhalb der Stimmbänder jedoch, in Uebereinstimmung mit früheren Versuchen von Arloing, zu solcher mit positivem Beginn führt.

„... Allerdings, giebt Réthi weiterhin an, entstand nicht selten ..... auch wenn die Stimmritze nicht auf mechanische Weise offen erhalten wurde, unten in der Luftröhre negativer Druck; doch muss für diese Fälle angenommen werden, dass es entweder normale Schlingacte giebt, bei denen die Glottis offen bleibt, oder, was wahrscheinlicher, dass nicht jeder Schlingact in gleicher Weise zu stande kommt und dass er sich manchmal unvollständig*) abspielt."

Wie dem nun auch sei, wenigstens dem Thierexperiment nach ist ersichtlich der Charakter der Schluckathembewegung bezw. des Schlucktrachealdrucks kein constanter, wenn nicht etwa Knoll's aus dem Jahre 1882 stammende Angabe zuträfe, „dass die Schluckbewegung bei exspiratorischem Athemstillstande durch eine jähe Senkung, bei inspiratorischem Athemstillstande aber durch eine mehr oder weniger kräftige Steigerung des intrathoracalen Druckes sich markirt", und also jene Inconstanz der Resultate vielleicht auf der von mir zuvor bereits betonten Verschiedenheit in der Einstellung des Thorax zum Zwecke des Schluckens beruht.

So scheinen auch die Dinge hier thatsächlich zu liegen, wie ich in späteren Untersuchungen bei demselben tracheotomirten Manne**),

---

1) Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften. Mathem.-naturw. Klasse. 1891.

*) Letzteres trifft gewiss für manche Schluckversuche an Thieren zu; zumal für solche mit so eingreifenden Versuchsbedingungen, wie sie z. B. Réthi zur Beantwortung seiner Specialfrage zu setzen für nothwendig erachtete.

**) Herr X. spricht bei geschlossener Canüle gut und ziemlich weithin verständlich; die Epiglottis ist gesund und functionirt normal.

der mir zu den berichteten gedient hatte, feststellen konnte. Dieses Mal brachte ich in die Halscanüle ein ${}^{a}\top{}^{b}$-Rohr, dessen paariger Schenkel a vermittelst Gummischlauch mit Tambour und Trommel verbunden, während b mit dem Finger abwechselnd geschlossen wurde.

Liess ich nun die Versuchsperson mit geschlossenem Schenkel b d. h. bei gehinderter Athmung*) schlucken, so schienen fast regelmässig Druckschwankungen mit negativem Beginne zu folgen. In Wirklichkeit gestaltete sich jedoch das Verhältniss, wie die Curven No. 23—25, Taf. I zur Evidenz ergeben, fast wörtlich dem von Knoll bei Thieren gefundenen entsprechend, nämlich: dem Schlucke in angehaltener**) Exspirationsphase folgt mit Schluckbeginn eine negative, in angehaltener Inspirationsphase eine positive Trachealdruckmarke u. s. w.

Es würde zu weit vom Thema abführen, die Details der Athemweise des Tracheotomirten unter dem Einflusse des Commandos „Athem anhalten“ .... „Schlucken“ zu schildern, vollends, noch tiefer in das erörterte Schluckathmungsphänomen (Steiner-Markwald-Réthi) mich zu verlieren. Es mag genügen, festgestellt zu haben, dass es in letzter Instanz thatsächlich von der jeweiligen respiratorischen Einstellung des Thorax abhängt, ob im Schluckbeginne positive oder negative Druckzustände in demselben, fortgepflanzt also auch im Oesophagus sich geltend machen; und, um ab hierauf beziehen zu können, es von der Beantwortung der Frage abhängt, in welcher Respirationsphase normalerweise geschluckt werde.

Da ich ab im Oesophagogramm regelmässig negativ gefunden, wäre anzunehmen, dass — wenigstens von meinem Untersuchten — constant in angehaltener Exspirationsphase geschluckt worden sei, doch ist mir dieser Nachweis trotz wiederholter Versuche mit den gebräuchlichen Registrirapparaten nicht geglückt. Und also bin ich auch nicht in der Lage, die Frage nach der Ursache von ab bestimmter zu beantworten, als dies hier geschehen d. h. nicht mehr als es wahrscheinlich zu machen, dass primär im Respirationsapparat ablaufende Vorgänge an der Entstehung von ab wesentlichen Antheil haben.

Jetzt kommen wir zur Erörterung der Entstehung und Bedeutung von bc. bc fällt zeitlich zusammen mit der im Pharyngogramm

---

*) Wie in meinen ersten Versuchen an diesem Kranken.

**) Nach Commando: „Athem anhalten“ ... „Schlucken“.

durch BC markirten, physikalisch zuvor erörterten Phase. Da von B ab der sonst allseitig abgeschlossene Pharynx mit dem Oesophagus in Communication tritt, müssen von B bezw. von b ab die hier und dort bestehenden Druckzustände sich gegenseitig beeinflussen; die Veränderung von a b darf unbedingt als Ausdruck dieser Wechselwirkung angesehen werden und zwar so weit, als dieselbe sich unter dem vom Mylohyoideus noch getragenen Pharynxdrucke vollzieht. Indem nämlich letzterer in den Oesophagus einbricht, bewirkt er einen Rückgang des bis dahin negativen Druckes = von b bis c.

c d synchron mit CD darf gleichfalls ursächlich auf CD bezogen werden, indem die durch CD markirte Constrictorencontraction die fortschreitende Erhebung von c d nicht nur gut erklärt, sondern logisch fordert.

Anders hinsichtlich d e bezw. dex; zeitlich zusammenfallend mit DE, der Marke für den Rückgang der Schluckmuskeln in den schluckfreien Ruhezustand, währe man leicht zu der Annahme versucht, dass auch das Oesophagogramm von D d. h. von d ab zur Ausgangslinie zurückkehren müsse.

Hierbei hätte man jedoch mehrerlei übersehen: erstens, dass zwar von D ab der Pharynxdruck beendigt ist, nicht aber der erhöhte Innendruck im Oesophagus, da der letztere in der nunmehr abgeschlossenen Speiseröhre fortbestehen muss, bis die Eröffnung der Cardia einen Ausgleich nach dem Magen hin gestattet; zweitens, dass mit dem Abstieg von Kehlkopf und Oesophagus in den schluckfreien Zustand eine Verkürzung und Raumverkleinerung in letzterem zu Stande kommt, welche nothwendig den Innendruck daselbst abermals erhöht. So erklärt es sich ungezwungen, dass trotz des Abstiegs von DE, vielmehr sogar, dass infolge desselben d e im Oesophagogramm sich erhebt. d e läuft weiterhin scheinbar im Bogen und uno continuo zu x aus; vielfache Wiederholungen der Versuche, feinere Federeinstellung u. a. zeigen jedoch, dass die Marke d e mit e x nicht direct zusammenhängt, sondern durch einen kürzeren Absatz bei e von der bogenförmigen Linie zu trennen ist, die ihrerseits den Beginn der bald zu besprechenden peristaltischen Wellen darstellt.

So setzt sich denn das Oesophagogramm aus vier Theilen zusammen, einer initialen indirecten negativen Marke a b und drei directen b c, c d und d e. b c, c d markiren die Phase der Eröffnung und des Geöffnetseins des Oesophagus, des freien Zutritts in ihn hinein; diejenige Phase, innerhalb welcher unter dem Druck von Mylohyoideus

und Constrictores die Schluckmasse in den Oesophagus befördert werden könnte; de, diejenige Phase, innerhalb welcher unter dem Einfluss von Verschluss des Oesophaguseinganges ein letzter Druckzuwachs hervortritt.

Auf diese, zwischen die peristaltische Welle und abcd, das scheinbar ausschliessliche Schluck-Oesophagogramm, sich zwischenschiebende Marke de habe ich schon im ersten Theile meiner Arbeit hingewiesen; sie markirt, wie ich zu zeigen haben werde, eine für die Beförderung der Schluckmasse bedeutungsvolle Phase; ich möchte dieselbe bezw. deren Marke als intermediäre, als Schalt- oder Abschlussmarke des Oesophagus bezeichnen.

Das Oesophagogramm ergiebt demnach keine directe Marke für die Fortbewegung der Schluckmasse innerhalb der Speiseröhre, sondern nur solche für die Zeit, in welcher die Fortbewegung überhaupt möglich sowie für die Kräfte, welche jeweilig in Action treten. Eine sog. „Spritzmarke“ zeigt das Schluck-Oesophagogramm jedenfalls nicht; denn, in Uebereinstimmung mit Früherem finde ich, dass auch das Oesophagogramm sowohl nach Voll- wie nach Leerschlucken nachweisbar ist; also kann es durch „Anspritzen“, durch Anprallen der Schluckmasse an den Oesophagusballon nicht entstanden sein. Allerdings unterscheidet sich das Oesophagogramm bei Leerschlucken von dem bei Vollschlucken in etwas; dieser Unterschied ist jedoch kein principieller; denn um dies ergänzend anzuführen, das Schluckoesophagogramm variirt, allgemein gesagt, je nach dem im Pharynx herrschenden positiven Schluck- und dem im Oesophagus herrschenden intrathoracischen, in specie dem im Einzelfalle herrschenden initialen negativen Oesophagusdrucke. Je stärker die Schluckmuskelcontraction, je grösser die verschluckte Luft- und Flüssigkeitsmenge, um so vollkommener die rasche Umwandlung von ab zu bc, cd und de, zu positiven Druckzeichen und umgekehrt. So kann es kommen, dass im Schluck-Oesophagogramm die bei a (oder schon vorher) negativ abfallende Marke bald plötzlich in bc umschlägt, bald noch bei b auf derselben Tiefe bis c oder wie in Taf. I No. 10 selbst bis d verharrt, so dass erst mit Verschluss der Speiseröhre eine positive Druckerhöhung, nämlich als Folge jenes intermediären Schaltdrucks deutlich sich geltend macht.

Die peristaltische Welle.

Taf. I, No. 11—22 stellen Totaloesophagogramme dar, wie sie in den einzelnen Abschnitten des Oesophagus in Abständen von ca. 3 cm vom Oesophaguseingange bis nahe zur Cardia unter dem

Einflusse des Schluckactes (unter Ausschaltung des Pharynxballons) folgen.

Jedes derselben setzt sich ersichtlich zusammen aus dem nunmehr bekannten rasch verlaufenden Schluck-Oesophagogramme abcd und einer oder zweier sich lang hinziehender, auf peristaltischer Schnürung beruhender Wellen, P I und P II; zwischen beiden, mehr oder minder deutlich abgesetzt, die Abschlussdruckerhöhung oder das Schaltstück de. Wie ich im I. Theile der vorliegenden Arbeit bereits angegeben habe, stimme ich K. und M. darin bei, dass die peristaltische Welle im Halstheile ungefähr gleich lang, mit der Tiefe im Oesophagus im Allgemeinen an Länge, d. h. an Contractionsdauer zunehme; rein äusserlich betrachtet anscheinend auch darin, dass letzteres sprungweise derart geschehe, dass nach 6 und ca. 16 cm vom Oesophaguseingange entfernt, die Verlängerung merklicher hervortritt als innerhalb dieser Abschnitte. Wie bei K. und M. würden demnach etwa je No. 11—13, No. (14)15—17, No. (18)19—22 zusammengehörig dem Halstheile, dem oberen und bezw. unteren Brusttheile, also der vermeintlichen Ausbreitungszone von quergestreifter, gemischter und bezw. von glatter Musculatur entsprechen.

Indessen zeigt meine Curvenfolge in Wirklichkeit nirgends eine so markante, 2—3 Secunden betragende plötzliche Gruppenverlängerung wie sie K. und M. gefunden haben wollen; wie andererseits, da der Ablauf der peristaltischen Wellen innerhalb jeder Oesophagusstrecke (nach der Energie des vollzogenen Schlucks?) in Bezug auf Höhe und Länge wechselt, es unschwer wäre, einen noch allmählicheren Uebergang derselben zu erweisen. Die mitgetheilten Curven ergeben in Abständen von ca. 3 cm abwärts folgende Contractionsdauer in Secunden: 3,6; 3,6; 3,5; 4,6; 5,8; 5,6; 5,0; 6,6; 6,8; 8,0; 8,2; 9,0.

Nach einer anderen Curvenreihe in ca. 2 cm Abständen gemessen: 3,2; 3,5; 3,6; 4,6; 5,6; 6,4; 6,8; 7,4; 7,8; 7,8; 8,6; 9,4.

Die Peristaltik läuft indessen keineswegs nur in dieser einen Art mit anscheinend continuirlich abnehmender Geschwindigkeit oder wachsender Contractionsdauer von oben nach unten ab, sondern, wenn auch nicht mit K. und M. in drei, so doch in zwei, deutlich unterscheidbaren Arten; die eine P I den Halstheil, die andere P II den Brusttheil beschreitend. P I regelmässig deutlich ausgesprochen bis etwa 6 cm vom Oesophaguseingange entfernt, durchgängig von 3,2—3,6 Secunden Dauer.

P II deutlich von 6—7 cm abwärts bis in die Nähe der Cardia; kein Zweifel also, dass P II als eine zweite eigene Wellenart zu

P I an der bezeichneten Stelle hinzutritt; umsomehr, als P II abgesetzt neben P I graphisch sich markirt.

P II wächst, wie obige Zahlen schon ergeben, abwärts successive; P II ist niemals und nirgend gipflig gespalten oder sonstwie getheilt; nichts in meinen Curven weist darauf hin, dass etwa noch eine dritte Wellenart sich einschiebt oder anschliesst. Während hiernach von P II unbestreitbar anzunehmen ist, dass sie von der Gegend der Apertura thoracica ab zur Cardia niederläuft, könnte es zweifelhaft sein, in welchen Grenzen P I sich bewegt, da sie ersichtlich vom Oesophaguseingange bis nahe zur Cardia signalisirt wird. Indessen vermindert sich die Dauer von P I innerhalb der Pars thoracica successive; nach Fig. 11—22: von 3,6; 3,6; 3,5; 2,1; 2,1; 2,0; 2,6; 2,2; 2,0; 1,8; 1,6; bis zu 1,8 Sec. Nach einer anderen Curvenreihe in Abständen von 2 cmgemessen: von 3,2; 3,5; 3,6; 2,2; 2,2; 2,4; 1,8; 1,8; 1,8; 1,8; 1,6 bis zu 1,8 Sec. Neben der successiven Abnahme tritt noch eine sprungweise von ca. 1,5 Secunden an der Stelle hervor, an welcher P II deutlich zu werden beginnt; auch wird das Signalement von P I von hier ab in demselben Maasse undeutlicher. Aus alledem ist meines Erachtens zu erschliessen, dass P I im Brusttheile der Speiseröhre lediglich als Ausdruck des Druckes, welchen die peristaltische Contraction des Halstheils auf den Luftraum der Pars thoracica fortpflanzt, nachweisbar ist.

Der Schluckact regt somit im Oesophagus nicht drei, sondern nur zwei nach ihrer Dauer wie nach ihrem örtlichen Auftreten zu trennende Schnürungen an; nämlich eine gleichmässig ca. 3,5 Sec. dauernde vom Eingange bis zur Apertura thoracica, eine zweite von der Apertura thoracica bis zur Cardia, welch' letztere je mehr abwärts desto länger von ca. 5 bis zu 9 Secunden sich hinzieht.

Und mit welcher Geschwindigkeit schreiten diese peristaltischen Schnürungen fort? K. und M. haben sie zu berechnen gesucht aus der Latenz in den einzelnen Abschnitten des Oesophagus; z. B. der Latenz zwischen Schluckbeginn und Schnürung der Pars colli = 1,2 Secunden; und der oberen Pars thoracica = 3 Secunden; und der Pars thoracica inferior = 6 Secunden. Wie ich bereits früher bemerkt habe, ist mir der Nachweis so gesetzmässiger Latenzen nicht gelungen. Ich vermag nur allgemeiner zu sagen, dass unmittelbar nach Beendigung des Schlucks, d. h. ca. 0,1 Sec. nach de des Oesophagogramms die Schnürung in der Pars colli und, höchst wahrscheinlich, nicht unerheblich vor Beendigung dieser die Schnürung in der Pars thoracica beginnt. Oder, da die Dauer des Pharynxschlucks im Allgemeinen zwischen 0,6 und 1 Secunde,

die der Halstheilschnürung zwischen 2,5 und 3,6 Secunden schwankt, dass zwischen Schluckbeginn und P I eine Latenz von 0,6—1 Secunde, zwischen ersterem und P II eine solche von 2,5—3,6 Secunden bestehe. Die Feststellung einer constanteren Zeitfolge auch nur innerhalb einer Sitzung ist mir jedoch niemals geglückt.*)

Trotzdem lässt sich meines Erachtens auch so eine brauchbare Vorstellung von der fraglichen Geschwindigkeit allein aus der Configuration der peristaltischen Curven ableiten. Die peristaltische Welle zeigt einen Anstieg, einen mehr oder minder breiten Gipfel und einen absteigenden Schenkel. Man wird kaum bezweifeln dürfen, dass An- und Abstieg der fortschreitenden bezw. schwindenden, der Gipfel der vollendeten Schnürung entspricht.

Vergleichen wir die peristaltischen Wellen der Pars colli und der tieferen in Bezug auf ihr diesbezügliches Verhalten, so ist ersichtlich, dass in der Pars colli Anstieg, wie Abstieg rasch, in der Pars thoracica langsam und je mehr abwärts um so langsamer erfolgen, umgekehrt die Gipfel, die Marken der vollendeten Contraction. Während in der Pars colli der Wellengipfel in kaum messbarer Zeit erreicht ist und dann ca. 3 Secunden in derselben verharrt, kriecht tiefer abwärts der ansteigende Schenkel langsam zur Höhe, um nach kurzer Zeit wieder niederzusteigen.

Hieraus darf wohl ungezwungen gefolgert werden, dass die Peristaltik mit zwei Geschwindigkeiten abläuft, einer constant grossen innerhalb der Pars colli, einer zunehmend geringeren in der Pars thoracica; und zweitens: dass im umgekehrten Verhältnisse zur

*) Es scheint mir angezeigt, hier noch einmal auf die Verschiedenheit der Versuchsanlagen bei K. und M. und bei mir hinzuweisen. K. und M. bliesen den Oesophagusballon je mehr abwärts desto stärker auf; ich untersuchte im Wesentlichen „mit demselben Ballon gleichen Inhalts in verschiedenen Tiefen des Oesophagus“. Eine gute Ansprechbarkeit des Oesophagusballons als Transmissionskapsel sowie gutes Functioniren der übrigen Registrirapparate vorausgesetzt, muss man unter solcher Bedingung Curven erwarten, die nicht nur den Druck des constringirenden Oesophagusabschnittes um den Ballon wiedergeben, sondern — von Respiration und Circulation abgesehen — auch alle übrigen direct oder indirect im Oesophagusinnern zustande kommenden Druckschwankungen; z. B. also auch die Zunahme des Luftdrucks in der Pars thoracica infolge Schnürung der Pars colli, die Zunahme der Luftcompression im unteren Theile der Pars thoracica während der Schnürung ihres oberen Theils.

In meinen Curven findet sich beides signalisirt, in den K. und M.'schen fehlt beides; so erklärt sich zunächst wohl der graphische Ausdruck von Latenzen in den einzelnen Abschnitten bei K. uud M. Wie weit sonst Unterschiede in den Registrirapparaten mitgewirkt haben mögen, vermag ich nicht zu übersehen.

motorischen Geschwindigkeit die Contractionsdauer in den einzelnen Abschnitten des Oesophagus abnimmt.

Weiter: P II Curve 21 oder 22 darf der Versuchsanordnung nach*) als Ausdruck derjenigen Druckschwankung angesehen werden, welche die von der Apertura thoracica niedersteigende peristaltische Welle zuerst als einfache Luftdruckcompression, schliesslich durch unmittelbare Schnürung des Ballons hervorruft; mit anderen Worten: als Ausdruck der Geschwindigkeit, mit welcher die Schnürung von ihrer indirecten Beeinflussung des Luftdrucks zu ihrer wahren örtlichen Umschnürung fortschreitet. Nehmen wir an, dass das Maximum der activen Umschnürung durch den Wellengipfel repräsentirt werde, so würde die Geschwindigkeit der Bewegung von P II in der Zeit zu finden sein, welche die Welle zur Erhebung dahin brauchte; i. e. nach Nr. 21 oder 22 ca. 4,5 Secunden und ebenso von P I nach Nr. 11—13 ca. 1,5 Secunde. Liesse sich nun noch die Frage präciser beantworten, ob P II vor Ablauf der Contractionsdauer von P I seine Bewegung beginnt, so würde die Gesammtgeschwindigkeit der peristaltischen Bewegung leicht zu berechnen sein. Diese Frage wird meines Erachtens einigermaassen genau beantwortet durch die zuvor festgestellte plötzliche Verkürzung der Contractionsdauer von P I innerhalb der Pars thoracica; sie ist, wie ich allerdings hier nur hypothetisch, jedoch nicht ohne sonstige Gründe behaupten möchte, offenbar thatsächlich dadurch bedingt, dass die Schnürung P II herabzuschreiten anfängt, ehe der Contractionszustand von P I zu bestehen aufgehört hat. Die Gesammtdauer der Peristaltik vom Oesophaguseingange bis zur Cardia wäre demnach 4,5 Secunden + höchstens der Zeit, innerhalb welcher P I in der Pars thoracica nachweisbar ist = 2,1 d. h. 4,5 + 2,1 oder auch nur + der Zeit, in welcher P I ansteigt = 1,5 d. h. 4,5 + 1,5 = 6,6 oder 6,0 Secunden. Der Pharynxschluck dauert ca. 0,6—1,0, im Durchschnitt 0,8 Secunden; vom Schluckbeginn bis zur Contraction des letzten Oesophagusabschnittes d. h. bis kurz vor Eröffnung der Cardia würde somit eine Zeit von 7,4 oder 6,8 Secunden vergehen.

Fassen wir das Ergebniss der bisher mitgetheilten Untersuchungen zusammen, so muss ich zunächst noch einmal feststellen, dass auf dem Wege der Pharyngo-Oesophagographie des Schluckactes kein directes Zeichen für die Fortbewegung der Schluckmasse an sich, keine sog. Spritzmarke zu gewinnen ist und nichts gefunden

*) Vergl. Anmerkung. S. 444.

werden kann, was für die Behauptung spräche, die Schluckmasse werde mit der Blitzgeschwindigkeit von kaum 0,1 Secunden vom Pharynx bis nahe zur Cardia gespritzt oder sonstwie so rasch dorthin befördert.

Trotzdem vermag diese Methode, wie ich an anderer Stelle zu zeigen haben werde, der Erforschung des aufgeworfenen Problems die fruchtbarsten Dienste zu leisten. Aus diesem Grunde schien es mir erforderlich, in ein genaueres Studium des Pharyngo- und Oesophagogramms einzutreten; eine genauere Analyse derselben zu versuchen, welche über die Zeitfolge, wie über die Dauer der zum Zwecke der Schluckfunction in Action tretenden Kräfte nicht bloss nach Annahmen, sondern nach beweisbaren, präcisen Marken zu urtheilen gestattete.

Ich glaube mit Hilfe des Deirogramms dies erreicht und folgendes festgestellt zu haben: Der Pharynxschluck wird, von accidentellen Vorgängen abgesehen, executirt durch Mylohyoideus-Hyoglossuscontraction, welcher Geniohyoideus-Thyrohyoideuscontraction zeitlich in dem Grade nachfolgt, dass es fraglich erscheint, ob man die ersteren mit K. und M. als die Hauptschluckfunctionäre ansehen darf, und jedenfalls nicht erlaubt, die Bewegung der Schluckmasse innerhalb der Oesophagusbahn mit jenen zeitlich zusammenzulegen, selbst nicht unter Vernachlässigung von 0,1 Secunde; denn innerhalb dieser Zeit ist der Oesophagus noch verschlossen.

Ca. 0,2 Secunden nach Beginn der Mylohyoideuscontraction beginnt die Eröffnung der Speiseröhre; in dieser von mir graphisch festgelegten Phase können der Mylohyoideus mit schwindender Kraft, die Constrictores pharyngis mit neu einsetzender die Hinausbeförderung der Schluckmasse in und durch den Oesophagus bewirken; ob der Mylohyoideus, ob nicht vielmehr „wesentlich“ die Constrictoren es thun, ist so nicht erweisbar; ausser Mylohyoideus und Constrictoren verfügt aber der Schluckapparat noch über eine dritte, dem Anscheine nach mechanische, mit dem Abstieg von Kehlkopf und Speiseröhre in den schluckfreien Zustand zeitlich zusammenhängende Druckkraft, welche sich deutlich markirt, und welche ich als intermediäre oder Abschlussdruckerhöhung im Oesophagogramme bezeichne; der Antheil derselben an der Beförderung der Schluckmasse bleibt festzustellen. Mit ihr beginnt die Reihe der Bewegungskräfte für die Schluckmasse innerhalb des Oesophagus selbst. Als solche hat man sich gewöhnt, lediglich die peristaltische Schnürung anzusehen; es mag aber noch dahingestellt erscheinen, ob nicht — von dem Abschlussdruck abgesehen — auch der im

Innern des Oesophagus herrschende intrathoracische negative Druck zum mindesten für Flüssigkeiten und Gase irgendwie in Betracht kommt.

Die Peristaltik nun vollzieht sich nicht mit drei, sondern mit zwei Geschwindigkeiten; einer raschen innerhalb der Pars colli, einer langsameren innerhalb der Pars thoracica; zweifellos entsprechend der regionär wechselnden Verbreitung von quergestreifter und von glatter Musculatur.

Nach Henle[1]) (übereinstimmend mit Schwan, Skey, Valentin) verbreiten sich die quergestreiften Muskelschichten des Oesophagus im Halstheil bis zum Uebergange in den Brusttheil; die glatte Musculatur von hier bis zur Cardia. Jedoch setzt die letztere nicht haarscharf an der Apertura thoracica ein, sondern zunächst erscheint auch hier noch die Musculatur von quergestreiften Primitivbündeln mehr minder reichlich durchsetzt; allmählich erst nehmen sie ab um schliesslich der glatten Musculatur den Platz zu überlassen. Eine scharf Grenze für die histologischen Uebergänge sei nicht erweislich, mindestens sehr variabel.

Brösike[2]) führt an, dass die Muskelfasern am Halstheile quergestreift seien, im Brusttheile treten dagegen „zuerst in der Ringfaserschicht glatte Muskelzellen auf, welche je weiter abwärts, um so mehr an Zahl zunehmen, ohne übrigens die quergestreiften gänzlich zu verdrängen“.

Hiernach scheinen die von mir gefundenen Bewegungsgeschwindigkeiten sich mit den anatomischen Thatsachen in dem Maasse im Einklang zu befinden, dass sie fast wie eine getreue Uebertragung der letzteren in die graphische Ausdrucksweise der hier zur Verwendung gelangten Registrirmethode sich ausnehmen.

Bemerkenswerther Weise deckt sich zudem nahezu vollkommen die von mir festgestellte Gesammtzeit vom Beginn des Schluckes bis kurz vor Eröffnung der Cardia mit der Zeit, welche für dieselbe Schluckphase Meltzer mit Hilfe der Auscultationsmethode in der Nähe der Cardia bei Menschen gefunden hat.

1) Handbuch der systemat. Anatomie des Menschen. Eingeweidelehre. II. Aufl. 1873.

2) Lehrbuch der normalen Anatomie des menschlichen Körpers. IV. Aufl. 1895.

XXIV.

Aus der Königl. medicinischen Universitätsklinik zu Breslau.

Ueber einen Protozoenbefund in einem Falle von acuter Dysenterie.

Von

Dr. Ludwig Ebstein,
Volontärarzt der medicinischen Klinik.

(Mit Tafel II.)

Nachdem 1875 Loesch im menschlichen Dickdarm Amöben nachgewiesen hatte, war es Kartulis in Alexandrien, der bei der ägyptischen Ruhr in den Stuhlentleerungen, in den Dickdarmulcerationen und in postdysenterischen Leberabscessen Amöben fand und sie als das ätiologische Moment der Dysenterie ansprach. Er begründete seine Behauptung durch Uebertragung der Dysenterie auf Katzen, die, mit Stühlen von Dysenteriekranken inficirt, mit ulcerösen Dickdarmprocessen erkrankten.

Heute ist nach langen litterarischen Auseinandersetzungen im Grossen und Ganzen Kartulis' Ansicht, dass Amöben die Erreger der ägyptischen Ruhr seien, anerkannt. Anders steht es um die Ansichten über die Aetiologie der Ruhr in anderen Ländern.

Eine Reihe von Forschern will auch für die nicht-tropische Dysenterie eine Amöbenätiologie statuiren: so Councilman und Lafleur, Harris, Gerry, Wilson u. a. in Nordamerika, Osler in Panama, Fajardo in Brasilien, Peyrot und Roger in Frankreich, Kovàcs und Epstein in Oesterreich. In Deutschland trat 1891 Lutz für die Amöbenätiologie ein, 1896 Boas, der auf Grund des Studiums zweier Berliner Fälle eine „Amöbenenteritis" als besondere Form der Enteritiden aufstellte. Quincke und Roos trennten eine besondere Amöbenform, die Amoeba coli mitis, von den für die Katze pathogenen Amöbenformen ab.

Eine zweite Gruppe von Arbeiten erklärt die Amöben für harmlose Darmbewohner. Schon 1889 trat Massjutin Kartulis entgegen, nachdem er in Typhus- und Enteritisstühlen Amöben hatte nachweisen können. Gasser konnte in 153 Fällen in Oran nur in 50 % Amöben nachweisen. Casagrandi und Barbagallo untersuchten die Stühle von 219 Enteritiskranken und 127 Gesunden; sie bestreiten die Pathogenität der Amoeba coli. Fiori fand Amöben auch in den Stühlen bei Darmtuberculose und Gastroenteritis. Ciechanowski und Nowak erklärten sich auf Grund der Untersuchung von 21 Dysenteriefällen gegen die Pathogenität der Amöben bei den Ruhrformen der gemässigten Zone.

Janowski konnte in mehreren Dysenteriefällen in Warschau Amöben nicht nachweisen. Er hält die gewöhnliche Dysenterie für eine bacterielle Erkrankung, die Tropenruhr für die Wirkung einer Association zwischen Bacterien und Amöben. Ebenso erklärten Kruse und Pasquale, die im Herbst 1892 eine Expedition nach Aegypten zur Erforschung der Ruhr unternahmen, eine Combination von Bacterien mit Amöben für das ätiologische Moment, bei dem den Amöben allerdings vielleicht eine primäre Rolle zukäme.

Endlich hat man in den letzten Jahren unter Verzichtleistung auf die Amöbentheorie bacteriologisch nach neuen pathogenen Mikroorganismen in Dysenteriestühlen gesucht. Shiga fand in Japan einen typhusähnlichen, mässig beweglichen Bacillus im dysenterischen Stuhl, der nie bei Gesunden vorkam und bei Katzen schleimige Diarrhöen veranlasste. Ogata in Südjapan züchtete einen ähnlichen Bacillus, der im Gegensatz zum Bacillus Shiga sich nicht nach Gram entfärbte. Arnaud züchtete aus 53 Ruhrstühlen einen der Coligruppe zugehörigen Bacillus; Laveran, Campbell, Bradzinski, Celli, Fiocca desgleichen.

In neuester Zeit erklärte Kruse ein typhusähnliches, plumpes Stäbchen für den Erreger der einheimischen Ruhr, der, für Katzen nicht pathogen, durch das Serum von Dysenteriekranken (nach 7tägiger Dauer der Krankheit) zur Agglutination gebracht wurde. Einen ähnlichen, vielleicht denselben Bacillus fand Deycke bei Dysenteriefällen in Constantinopel; nur ist der Deycke'sche Bacillus pathogen für Katzen, die an typischer Dysenterie erkranken. Amöben will Deycke niemals gefunden haben.

Neben diesen zwei Gruppen, die der Amöbentheorie zuneigen, oder gegenüberstehen, brachten die letzten Jahre ein Zahl Untersuchungen, die, ohne sich für das Für oder Wider zu entscheiden,

objectiv über Amöbenbefunde und -Experimente berichten. So berichtet Fenoglio über einen Ruhrfall mit reichlichen Amöben, Cahen über Amöben bei einer typhoiden Darmerkrankung eines Kindes. Gleiche Befunde stammen von Dock-Texas, Björkstén, Sorgo, Roemer und Grunow.

Es ist bei dem Widerstreit der Meinungen über die Aetiologie der Dysenterie vielleicht folgender Fall nicht ohne Interesse, der der Kgl. medicinischen Universitätsklinik zu Breslau am 8. Mai 1901 zuging.

Petronella O., 26 Jahre, Dienstmädchen.

Die Mutter der Patientin ist lungenkrank. Pater ignotus. Eine Schwester lebt und ist gesund. Patientin machte als Kind Masern durch. 1892 Halsentzündung. 1898 Gesichtsrose.

Menstruirt mit 18 Jahren. Menses regelmässig, von jeher mit dysmenorrhoischen Beschwerden verbunden. 1894 Abortus im fünften Monat; 3 Tage mässiges Fieber.

Am 6. Mai 1901 erkrankt sie ziemlich plötzlich mit Schmerzen im Leib und profusen Diarrhöen. Seit gestern entleert Patientin nur Schleim und Blut, keinen eigentlichen Stuhl mehr. Die Entleerungen wiederholen sich 24 mal und mehr am Tage. Dabei quälender Tenesmus. Beim Wasserlassen geht zugleich blutiger Schleim aus dem Darm ab. Kein Erbrechen; nur andauernd übler Geschmack im Munde und Neigung zum Brechen. Kein Schlaf, kein Appetit. Seit dem 6. Mai keine Nahrungsaufnahme, ausser Wasser.

Eine Ursache ihrer Erkrankung weiss Patientin nicht anzugeben. In der Familie ihrer Dienstherrschaft, im Hause oder in der Nähe keine Fälle von Dysenterie. Für eine Intoxication besteht kein Anhalt.

Status praesens.

Temperatur: 37,4°. Puls 84, regelmässig, voll. Respir. 20.

Grosses, kräftig gebautes Mädchen mit ansehnlicher Musculatur und reichlichem Fettpolster. Passive Rückenlage. Keine Drüsenschwellungen, keine Oedeme.

Die Beine sind an den Leib angezogen. Patientin windet sich vor Schmerzen, die sie im Abdomen, namentlich im linken Hypogastrium localisirt.

Das Gesicht der Pat. ist blass, verfallen. Die Augen liegen tief und sind umrändert. Die Bindehäute stark injicirt. Pupillen mittelweit, beiderseits gleich gross, reagiren prompt auf Lichteinfall und Accommodation. Lippen trocken. Zunge belegt, feucht. Rachengebilde frei. Am Hals keine abnormen Pulsationen; Schilddrüse von normalem Volumen.

Der Thorax, von kräftigem Bau und guter Wölbung, ziemlich kurz. Epigastr. Winkel flach. Cor in normalen Grenzen. Der 1. Ton an der Spitze langgezogen und dumpf. 2. Pulmonalton nicht accentuirt.

Lungengrenzen: RVU Mitte der VI. Rippe.
RHU X. Process. spinos. dorsalis.
LHU XI. „ „ „

Die Grenzen verschieben sich respiratorisch ausgiebig. Bei der Percussion allenthalben voller Lungenschall; auscultatorisch über dem l. Unterlappen zahlreiche klein- bis mittelgrossblasige feuchte Rasselgeräusche. Sonst überall reines Vesiculärathmen.

Das Abdomen ist meteoristisch aufgetrieben. Tiefe Schnürfurche. Magengegend wie die ganze Oberbauchgegend mässig druckempfindlich. Die Hypogastrien, namentlich das linke, enorm schmerzhaft. Percutorisch überall Tympanie. Nirgends eine abnorme Resistenz. Die Leber ist bis um 1 Querfinger breit über den Rippenbogen hinaufgedrängt. Milz 10 : 6, schlecht palpabel wegen des bestehenden Meteorismus und enormer Druckempfindlichkeit. Nierengegend mässig auf Druck schmerzhaft. Leistendrüsen nicht zu fühlen. Rectale und vaginale Exploration ohne Ergebniss.

Das Blut enthält 10 000 Leukocyten, 3 860 000 Erythrocyten.

Urin vom Stuhl nicht abzutrennen. Die Stuhlentleerungen — 2 während der Untersuchung — sind zähe, weissgelbliche Schleimmassen, die blutige Streifen enthalten. Die Menge der Entleerung gering.

Verlauf: Rasche Besserung unter Calomel und Tannineingiessungen (2 Proc.) von 40^0 Temperatur; Thermophor. Widalreaction negativ. Temperatur schon am 2. Tage normal. Die Zahl der Stühle geht herunter. Am 12. Mai Urin abgetrennt; derselbe ist frei von Eiweiss; Diazoreaction —; Indoxyl +. Das subjective Befinden zusehends gehoben. Am 15. Mai nur eine normale Stuhlentleerung; Milz 6 : 5. Patientin wird am 18. Mai geheilt entlassen.

Im mikroskopischen Präparate der Stuhlentleerungen der Patientin am 1. Tage fielen zunächst zahlreiche Leukocyten auf, oft ohne Kern, viele deutlich granulirt. Daneben Erythrocyten, meist ausgelaugt; Darmepithelien (Cylinderzellen) und langgestreckte, braune Gebilde mit gekerbten Rändern, offenbar Nahrungsreste. Bacteriologisch fanden sich zahllose Bacterien aller Art: Kokken, Diplokokken; Spirillen, plumpe, dicke Stäbchen mit abgerundeten Ecken; dicke grosse Bacillen; Fäden. Ferner Hefepilze. Am auffälligsten waren runde und ovale Körperchen, die neben einem meist excentrisch gelegenen, grossen Kerne eine oder mehrere stark lichtbrechende Vacuolen enthielten. Die Körperchen lagen theils einzeln, theils in Haufen, stets inmitten zahlloser Bacterien. Die Körperchen tingirten sich intensiv mit Anilinfarben.

Im hängenden Tropfen sah man in den geschilderten Körperchen, deren Durchmesser zwischen 5 und 8 μ schwankte, neben dem Kern deutlich pulsirende Vacuolen. Die Körperchen, selbst mässig zahlreich, sind in jedem Präparate nachzuweisen. Das Plasma der Körperchen ist körnig-feingranulirt. Ihre Hülle ist vielleicht

schleimiger Natur; denn fast jedem Körperchen sieht man zahlreiche Bacterien angelagert. Die Gebilde waren namentlich mit Eosin und nach Gram (s. u.) gut zu färben.

Die versuchte Züchtung der Protozoen — denn um solche handelt es sich auf Grund des geschilderten morphologischen Verhaltens — hatte folgendes Ergebniss:

1. Flüssige Nährböden.

a) Schwach alkalische Bouillon (Rindfleischwasserbouillon) mit 0,5 Proc. Kochsalz und 2 Proc. Pepton.
Kein Protozoenwachsthum.

b) Traubenzuckerbouillon mit 0,5 Proc. Kochsalz, 2 Proc. Pepton und 2 Proc. Traubenzucker.
Kein Protozoenwachsthum.

c) Heuinfus (Abkochung von 100 g Heu auf 1000 Wasser).

Die Protozoen entwickeln sich in überraschender Reichlichkeit. Fig. 1 zeigt die hier ovalen granulirten Zellen mit undeutlich begrenztem meist excentrisch gelegenem Kerne und der nie fehlenden Vacuole. Neben den Amöben haben sich Bacterien in Fülle entwickelt; sie gruppiren sich stets um die Protozoen besonders zahlreich.

Auf dem heizbaren Objecttisch war besonders schön die lebhafte Vacuolenpulsation zu sehen. Theilung oder Aussendung von Pseudopodien waren nicht zu beobachten.

Es gelang, von der 1. Heuinfuscultur aus 5 weitere Generationen zu züchten. Die jüngste derselben ist jetzt 2 Monate alt und noch lebensfähig.

d) Strohinfus.

e) Heydenbouillon (Nährstoff Heyden 5,0; ClNatr. 5,0; Glycerin 30,0; Aq. destillat. 1000,0).
Beides ohne Resultat.

2. Feste Nährböden.

a) Schwach alkalische Nährgelatine in Verdünnungen 1 : 3 : 6.

Es wuchsen nur wenige verflüssigende Keime, vereinzelte Colonien von Bact. coli.

b) Alkal. Glycerinagar.

Protozoen wuchsen nicht, dagegen zahlreich Bact. coli und andere Darmbacterien.

c) Saure Nährböden.
Kein Protozoenwachsthum.

Ausser den bacteriologischen Züchtungsversuchen, bei denen ich mich der stets bereiten Hilfe meines verehrten Collegen Dr. Krause, Oberarzt der Kgl. medicinischen Klinik, zu erfreuen hatte, unterzog ich sowohl Stuhlausstrich wie Heuinfus verschiedenen Tinctionsmethoden.

1) Mit der gewöhnlichen Färbungsmethode der Tuberkelbacillen (Carbolfuchsin nach Ziehl-Neelsen, Erhitzen, Entfärben in 25 %-iger Schwefelsäure, Methylenblau) erhielt ich die Bilder 2 und 3. Bei schwächerer Vergrösserung (Fig. 2) sieht man zahlreiche blaugefärbte Leukocytenkerne, meist polynucleären Charakters; massenhafte (blaue) Kokken und Stäbchen. Von diesem blauen Grunde heben sich die Protozoen, leuchtend roth gefärbt, scharf ab. Sie sind diffus roth gefärbt, aber nur scheinbar. Mit Immersion sieht man den tiefer roth gefärbten plumpen Kern (Fig. 3) aus dem rothen Plasma sich hervorheben. Vacuolen waren niemals zu sehen.

2) Nach der Gram'schen Methode blieben die Amöben unentfärbt. In Fig. 4 sieht man auf blassgrünem Grunde einige schwach gefärbte Leukocyten und schwarzblau gefärbt neben zahllosen Stäbchen und Kokken die diffus tingirten runden und ovalen Protozoen.

3) Mit Eosin gelang es — namentlich in Heuinfusausstrichen — Kerne und Plasma zu färben, wobei die Vacuolen als runde Löcher im Zellleib sichtbar blieben.

4) Färbung mit Vesuvin, Safranin, Hämatoxylin, Methylenblau ergaben diffuse Tinction der Amöben.

Statt des einfachen Stuhlausstrichs färbte ich nach den genannten Methoden und mit dem gleichen Resultat Schnitte durch den gehärteten Dysenteriestuhl. Ich brachte eine kleine Menge amöbenhaltigen Schleims in Filtrirpapier, das ich wie ein Säckchen mit einem Faden zuband. Ich härtete das Ganze, am Pfropfen aufgehängt, zuerst 48 Stunden in (10 %) Formol, dann in Alkohol von steigender Concentration. Nach Durchgang durch Aether-Alkohol bettete ich die krümeligen Massen in Celloidin ein und konnte dünne Mikrotomschnitte in der geschilderten Weise färben.

Endlich versuchte ich, mit dem Heuinfus der Amöben und mit dem amöbenhaltigen Dysenteriestuhl Thiere zu inficiren. Ich wählte Katzen, das übliche Object des Thierversuchs bei Dysenterieen.

Am 17. Mai goss ich einem Kater, dessen Stuhl zuvor als amöbenfrei befunden war, eine Portion von amöbenhaltigem Heuinfus per rectum in den Darm. Das Thier blieb gesund. Die Entleerungen enthielten keine Amöben.

Am 25. Mai injicirte ich demselben Thiere nun 2 Pravazspritzen des Dysenteriestuhls in eine vorgezogene Dünndarmschlinge. 4 Tage danach entleerte der Kater einen schleimigen Stuhl, in dem sich Amöben in reichlicher Menge nachweisen liessen, ebenso in den schleimigen Entleerungen der folgenden

4 Tage. Dann erholte sich das Thier allmählich; und analog dem Rückgang der allgemeinen und localen Krankheitserscheinungen ging die Zahl der Amöben constant herunter, bis sie völlig verschwanden.

Am 11. Juni wurde in der gleichen Weise einer Katze die gleiche Menge Dysenteriestuhl in eine vorgezogene Dünndarmschlinge injicirt. Unter Fiebererscheinungen bis 39,2° erkrankte das Thier am 4. Tage nach dem Eingriff. Es entleerte schleimigen, **amöbenhaltigen** Stuhl, und zwar 6 Tage lang. Am 7. Tage waren im Stuhl Amöben nicht mehr nachzuweisen.

Die Stühle der Thiere wurden ebenso verarbeitet wie der Stuhl der Patientin. Die Färbungsmethoden lieferten die gleichen Bilder. Eine Ueberraschung brachten die Züchtungsversuche. Während in flüssigen Nährböden nur das Heuinfus beim Menschenstuhl ein positives Ergebniss zeigte, gelang es jetzt mit dem Katzenstuhl auch auf Traubenzuckeragar und Heydenboullion Amöben zu züchten, im Traubenzucker fast ebenso reichlich wie im Heuinfus. Hervorzuheben ist — und das gilt auch für den menschlichen Dysenteriestuhl — dass Uebertragungen auf neue Nährböden nur gelangen, wenn sich reichlich Bacterien darin entwickelt hatten.

Es bleibt die Schilderung der Amöben, die aus den Katzenstühlen gezüchtet wurden, übrig. Sie boten im hängenden Tropfen in gefärbten Präparaten, auf dem heizbaren Objecttisch durchaus die oben geschilderten Bilder.

Am 10. Juli wurden die Thiere getödtet. Der Darm des Katers zeigte nur im Dickdarm alte Veränderungen neben starker Schwellung der Lymphfollikel: alte Hämorrhagieen, die im mikroskopischen Schnitt als der Submucosa angehörend gefunden wurden. Die Mucosa zeigte nirgends Ulcerationen oder Narben.

Die Section der Katze, die sehr heruntergekommen war, zeigte, wie zu erwarten, **zahlreiche Ulcerationen im Dickdarm**, aber auch ein Stück noch aufwärts von der Bauhin'schen Klappe. Die Ulcera, bald rund, bald oval, bald unregelmässig, sind von Linsen- bis Pfennigstückgrösse. Die Ränder der Ulcera sind infiltrirt, nicht selten unterminirt. Die Mucosa bietet im Allgemeinen das Bild einer katarrhalisch-hämorrhagischen Entzündung. Die Solitärfollikel sind geschwellt; ihre Umgebung zeigt starke Gefässinjection. Einige zeigen auf ihrer Höhe ulcerösen Zerfall.

Im mikroskopischen Schnitte — Färbung mit Hämatoxylin-Delafield und van Gieson — sieht man an den Stellen der Ulcerationen die Submucosa von Epithel entblösst. Die Submucosa ist kleinzellig infiltrirt, namentlich an der Oberfläche, und zeigt stark gefüllte Gefässe. Die Ränder des Ulcus bilden überhängende, hämorrhagisch infarcirte, kleinzellige infiltrirte Schleimhautpartieen.

Weder im Belag des Geschwürsgrundes noch im Schnitt konnte ich Amöben nachweisen.

Es handelte sich, auf Grund aller dieser Untersuchungen, bei unserer Patientin um einen sporadischen Fall von acuter Dysenterie mit Amöben in den dysenterischen Entleerungen. Dass die gefundenen und gezüchteten Protozoen keinen alltäglichen oder gar für jede Enteritis- und Diarrhoeform obligatorischen Befund darstellen, erhärtete ich dadurch, dass ich 10 diarrhoische Entleerungen, und zwar

5 Stühle von Phthisikern mit Darmtuberculose,
2 „ bei acuter fieberhafter Gastroenteritis,
1 Stuhl bei Urämie,
1 „ „ Morb. Basedowii,
1 „ „ Darmkatarrh mit Icterus catarrh.

vergeblich nach Amöben durchsuchte.

Ebenso negativ war das Resultat der Untersuchung von 20 normalen Stühlen von Kranken aller Art, deren Magendarmtractus klinisch keine Symptome bot.

Es ist somit mit grosser Wahrscheinlichkeit der vorliegende Amöbenbefund ein für unseren Dysenteriefall specifischer. Morphologisch zeigen die Amöben unseres Falles viele Aehnlichkeiten mit den von Quincke und Roos geschilderten Formen. Ob bei unserer Patientin die Amöben die Erreger der Dysenterie waren, muss dahingestellt bleiben. Solange dem Bacteriologen eine Reincultur von Amöben zu züchten unmöglich ist, lässt sich die Frage nach ihrer ätiologischen Bedeutung nicht beantworten. Man kann an diese Bedeutung glauben, aber man kann sie nicht exact beweisen; denn alle Züchtungs- und Thierversuche sind vorerst nur ausführbar mit einem Gemisch von Amöben mit Bacterien. Eines jedoch geht aus der Beobachtung des vorliegenden Falls und der Versuchsthiere hervor, dass die Zahl der Amöben dem Verlaufe des klinischen Krankheitsbildes parallel geht und dass sie beim Ansteigen der Symptome zahlreicher werden, um mit dem Abklingen der dysenterischen Erscheinung allmählich aus den Stühlen zu verschwinden.

Litteratur.

1875. Loesch, Massenhafte Entwicklung von Amöben im Dickdarm. Virchow's Archiv. Bd. LXV.

1885. Kartulis, Ueber Riesenamöben bei chron. Darmentzündung der Aegypter. Ebenda. Bd. XCIV. p. 145.

1886. Derselbe, Zur Aetiologie der Dysenterie in Aegypten. Ebenda. Bd. CV. p. 521.

1887. Derselbe, Zur Aetiologie der Leberabscesse. Lebende Dysenterieamöben im Eiter der dysenterischen Leberabscesse. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkunde. Bd. II. Nr. 25.

1889. Massjutin, Ueber Amöben bei Darmkrankheiten. Wratsch. Nr. 25.

Kartulis, Ueber trop. Leberabscesse u. ihr Verhältniss zur Dysenterie. Virchow's Arch. Bd. CXVIII. p. 97—121.

1890. Fenoglio, Entéro-Colite par Amoebae Coli. Arch. ital. de biologie. Fasc. I.

Kartulis, Ueber weitere Verbreitungsgebiete der Dysenterieamöben. Centralbl. f. Bact. u. Parasitenkd. Bd. VII. Nr. 2. p. 54.

Osler, On the Amoeba coli in Dysentery and in Dysenteric Liver abscess. John Hopkins Hosp. Bull. Vol. 1. Nr. 5. p. 53.

Calandrucio, Animali parassiti dell' uomo in Sicilia. Atti dell' Academ. Gev. Sec. IV, V, II.

1891. Cahen, Ueber Protozoen im kindl. Stuhl. Deutsche med. Wchschft. Nr. 27.

Dock, Observations on the Amoeba coli in Dysentery and abscess of the liver. Daniels Texas Med. Journ.

Councilman and Lafleur, Amoeba Dysentery. The John Hopkins Hosp. Reports. Vol. II. Nr. 7—9. p. 156.

Lutz, Zur Kenntniss der Amöbenenteritis und -Hepatitis. Centralbl. f. Bact. u. Paras. Bd. X. Nr. 8.

Eichberg, Hepatic abscess and the Amoeba coli. Medical News. Vol. II. Nr. 8. p. 201.

Gerry, A case of amoebic dysentery. Boston med. and surg. Journ. Vol. II.

1892. Ogata, Zur Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bact. u. Paras. Bd. XI. p. 264.

Kovács, Beobachtungen und Versuche über die sogen. Amöbendysenterie. Zeitschr. f. Heilkunde.

Howard, The Amoeba coli, its symptoms, diagnosis and prognosis. Med. News. December.

1893. Thayer and Flexner, Demonstration of specimen of Amoebic Abscess of Liver. Bull. of John Hopkins Hosp. Nr. 31. p. 56—58.

Bertrand et Baucher, Nouvelle étude bactériologique des selles dans la dysenterie nostras épidémique. Gaz. hebdom. de Méd. et Chir. Nr. 40. p. 474.

Laveran, Étiologie de la dysenterie. La Semaine médicale. Nov.

Epstein, Beobachtungen über Monocercomonas hominis Grassi und Amoeba coli Loesch bei Kinderdiarrhöen. Prager med. Wochenschrift. Nr. 38—40.

Quincke und Roos, Ueber Amöbenenteritis. Berliner klin. Wochenschrift. Nr. 45. p. 1089.

Schuberg, Die parasit. Amöben des menschl. Dickdarms. Centralbl. f. Bact. Bd. XIII.

Kruse und Pasquale, Eine Expedition nach Aegypten zum Studium der Dysenterie und des Leberabscesses. Deutsche med. Wchschft. 15—16.

1894. Dieselben, Untersuchungen über Dysenterie u. Leberabscess. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XVI. p. 1.

Roos, Zur Kenntniss der Amöbenenteritis. Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. XXXIII. p. 389.

Vivaldi, Le amebe nella dissenteria. Riforma med. Nr. 238.

Arnaud, Recherches sur l'étiologie de la dysenterie aiguë des pays chauds. Compt. rend. de la Soc. de Biol. p. 239.

Bertrand et Baucher, Note sur la bacteriologie des selles dans la dysent. chron. des pays chauds. Gaz. hebdom. Avril.

1895. Celli e Fioccà, Sulla etiologia della dissenteria. Riforma med. Nr. 34.

Wilson, Cases of amoebic dysentery. John Hopkins Hosp. Bull. Vol. VI. Nr. 54, 55. p. 142.

Casagrandi e Barbagallo, Ricerche sull' amoeba coli (Loesch). Atti dell' Accadem. med. di Catania. 22. Jan. u. 24. Nov.

Gasser, Notes sur les causes de la dysentérie. Arch. de méd. expér. Nr. 2. p. 198.

1896. Peyrot et Roger, Abscess dysent. ne contenant que des amibes. Semaine méd. Nr. 18.

Fajardo, Ueber Amöbenhepatitis u. -Enteritis in den Tropen. Centralbl. f. Bact. Bd. XIX. Nr. 20. p. 753.

Manner, Ein Fall von Amöbendysenterie u. Leberabscess. Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 8 u. 9.

Fiori, Sulla vita delle amebe nell' intestino dell' uomo sano e malato. Annali d'Igiene speriment. Vol. VI. fasc. 2. p. 467.

Boas, Ueber Amöbenenteritis. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 14. p. 214.

Nacciarone, Le amebe dell' intestino. Riforma med. 261. p. 421.

Shiga, Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. Centralbl. f. Bact. Abth. I. Bd. XXIII. Nr. 14. p. 599.

— Ueber den Dysenteriebacillus. Ibidem. Bd. XXIV. Nr. 22—24.

Celli, Eziologia della dissenteria nei suoi rapporti col bacterium coli e colle sue tossine. Annali d'Igiene. Vol. VI. fasc. 2. p. 201.

Galli-Valerio, Zur Aetiologie und Serumtherapie der menschl. Dysenterie. Centralbl. f. Bact. Bd. XX. Nr. 14—15. p. 522.

1897. Janowski, Zur Aetiologie der Dysenterie. Ebenda. Abth. I. Bd. XXI. Nr. 3, 4, 6, 7.

Ciechanowski u. Nowak, Zur Aetiologie der Dysenterie. Ebenda. Abth. I. Bd. XXIII. Nr. 11, 12. p. 445, 493.

Harris, Amoebic-dysentery. Americ. Journ. of the med. Sciences. Vol. CXV. p. 384.

Mallory, On certain improvements in histological technique. 1. A differential stain for amoeba coli. Journ. of exper. Med. Vol. II. p. 259.

Sorgo, Ein Fall von autochthoner Amöbenenteritis. Wiener klin. Wochenschrift. Nr. 18. p. 421.

1898. Björkstén, Fem fall af kronikt diarrhé med protozoer i uttömningarna. Finska Läkare sällskapets handlingar. Bd. XL. p. 779.

Roemer, Amöben bei Dysenterie und Enteritis. Münch. med. Wochenschrift. Nr. 2.

1899. Celli u. Valenti, Ueber die Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bact. Bd. XXVI. p. 501.

Campbell, Colitis or depentery: an etiological and anatomical study. Journ. of Path. and Bact. Vol. VI. p. 227.

Brudzinski, Ein Beitrag zur Aetiologie der Dysenterie. Przegl. Lek. p. 594.

1900. Kartulis, Dysenterie (Ruhr). Monographie in Nothnagel's Spez. Path. u. Therapie. Wien.

Flexner, Bull. of the John Hopkins Hosp. October.

Kruse, Ueber die Ruhr als Volkskrankheit u. ihren Erreger. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 40. p. 637 ff.

Grunow, Ein Fall von Protozoen- (Coccidien?)Erkrankung des Darms. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. XLV.

1901. Kruse, Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbacillen. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 23 u. 24. p. 370, 386.

Deycke, Zur Aetiologie der Dysenterie. Ebenda. 1901. Nr. 1. p. 10.

Doflein, Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger. Jena bei G. Fischer. p. 22 ff.

Tafel I.

1.

Fig. 1.



Fig. 2.

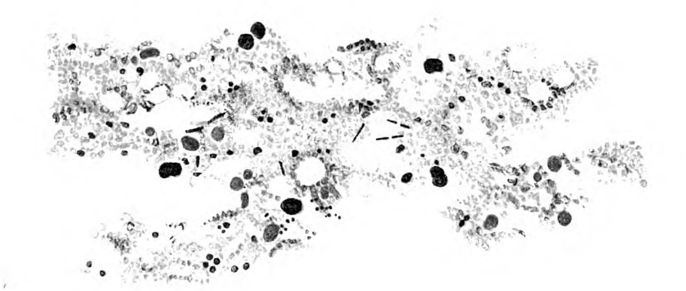
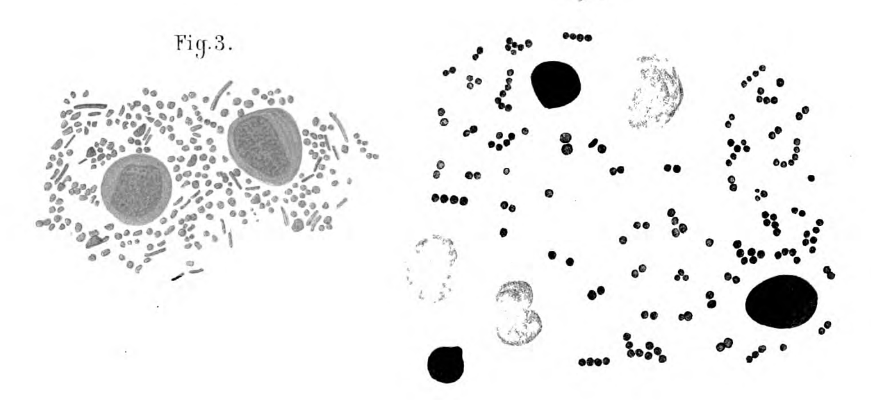


Fig. 3. Fig. 4.



Ebstein. Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.